

Aus der
Medizinischen Klinik und Poliklinik I
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Professor Dr. med. Steffen Massberg

**Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach interventioneller
Mitralklappenreparatur mittels des MitraClip®-Verfahrens bei hochgradiger
Mitralklappeninsuffizienz**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Lisa Maria Hutterer
aus Wien
2019

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. Martin Orban
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Sven Peterß
Dekan:	Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel
Tag der mündlichen Prüfung:	27.06.2019

Meinen Eltern in Dankbarkeit

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Anatomische Grundlagen der Mitralklappe.....	1
1.2. Mitralklappeninsuffizienz.....	3
1.2.1. Definition und Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz	3
1.2.2. Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz	3
1.2.3. Einteilung und Genese der Mitralklappeninsuffizienz.....	4
1.2.4. Klinik der Mitralklappeninsuffizienz	5
1.2.5. Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz	6
1.2.6. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	8
1.2.7. Interventionelle Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz	15
1.3. Zielsetzung	23
2. Material und Methoden	25
2.1. Patientenkollektiv.....	25
2.2. MitraClip®-Prozedur.....	25
2.3. Abschätzung des Operationsrisikos	26
2.3.1. Logistischer EuroSCORE und EuroSCORE II.....	26
2.3.2. <i>The Society of Thoracic Surgeons Risk Score</i>	28
2.4. NYHA-Klassifikation	28
2.5. Echokardiographische Auswertung	29
2.6. Follow-up.....	30
2.7. Statistische Auswertung	31
3. Ergebnisse.....	32
3.1. Ausgangsdaten.....	32
3.2. Postinterventionelle Ergebnisse	34
3.3. Langzeitergebnisse	35
3.3.1. Unerwünschte Ereignisse während des Follow-ups.....	35
3.3.2. NYHA-Klassifikation	37
3.4. Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach MitraClip®-Implantation....	38
3.5. Prädiktoren für die Langzeitmortalität und eine erneute Therapie der Mitralklappeninsuffizienz.....	40

3.6. Einfluss der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.....	41
3.7. NYHA-Klassifikation bei Patienten mit primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz.....	43
4. Diskussion	45
4.1. Diskussion der Mortalität und klinischen Ergebnisse	45
4.2. Einfluss der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz auf das Langzeitüberleben	46
4.2.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz.....	46
4.2.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz.....	48
4.3. Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der glomerulären Filtrationsrate auf das Langzeitüberleben.....	50
4.4. Limitationen dieser Arbeit	51
5. Zusammenfassung	53
6. Anhang	55
7. Abbildungsverzeichnis	57
8. Tabellenverzeichnis	58
9. Literaturverzeichnis.....	59
10. Abkürzungsverzeichnis.....	67
11. Danksagung.....	69
12. Veröffentlichung.....	70
13. Eidesstattliche Erklärung	71

1. Einleitung

1.1. Anatomische Grundlagen der Mitralklappe

Das menschliche Herz lässt sich in ein rechtes und ein linkes Herz unterteilen, das jeweils aus einem Vorhof und einem Ventrikel besteht. Der linke Ventrikel (LV) befördert das Blut in die Arterien des Körperkreislaufes. Danach gelangt es über die Venen in den rechten Vorhof (RA), rechten Ventrikel (RV) und in die Lunge. Durch das Eintreten des Blutes in den linken Vorhof (LA) und den linken Ventrikel wird der Kreislauf geschlossen.

Im Herzen befinden sich vier Herzklappen. Sie können in Atrioventrikularklappen, (Segelklappen) und in Semilunarklappen (Taschenklappen) unterteilt werden. Die Atrioventrikularklappen (Mitralklappe und Trikuspidalklappe) befinden sich zwischen den Vorhöfen und den Ventrikeln. Die Semilunarklappen (Aortenklappe, Pulmonalklappe) trennen die Ventrikel von der Aorta beziehungsweise von der Pulmonalarterie. (Gross & Kugel, 1931; Schünke, 2009).

Die Mitralklappe wird aus dem Mitralklappenring, dem anterioren und posterioren Segel, den Chordae tendineae und den Papillarmuskeln gebildet. Die Chordae und die Papillarmuskeln werden zusammen als subvalvulärer Apparat bezeichnet. Da die Geometrie des linken Ventrikels starken Einfluss auf die Funktion der Mitralklappe hat, kann der linke Ventrikel ebenfalls zu den funktionellen Einheiten der Mitralklappe gezählt werden (Abbildung 1) (Fässler, Herzog, Tanner, Kaufmann, & Biaggi, 2014; Nickenig et al., 2013).

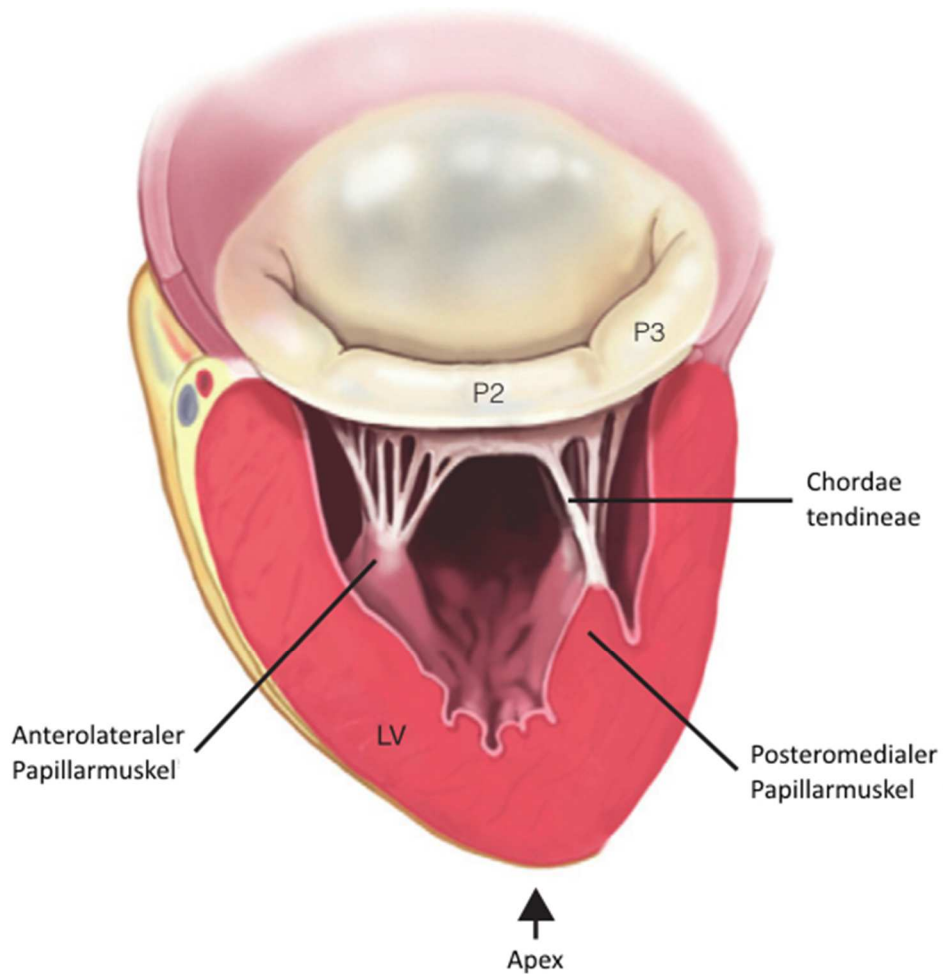


Abbildung 1: Anatomie der Mitralklappe

LV: linker Ventrikel; P: posterior (modifiziert nach Castillo, Solis, Gonzalez-Pinto, and Adams (2011))

Die Segel können in drei Segmente unterteilt werden. Die Nomenklatur erfolgt von lateral nach medial. Dabei ergibt sich die Einteilung des posterioren Segels in ein P1-, P2- und P3-Segment und, analog dazu, des anterioren Segels in ein A1-, A2- und ein A3-Segment (Abbildung 2) (Fässler et al., 2014).

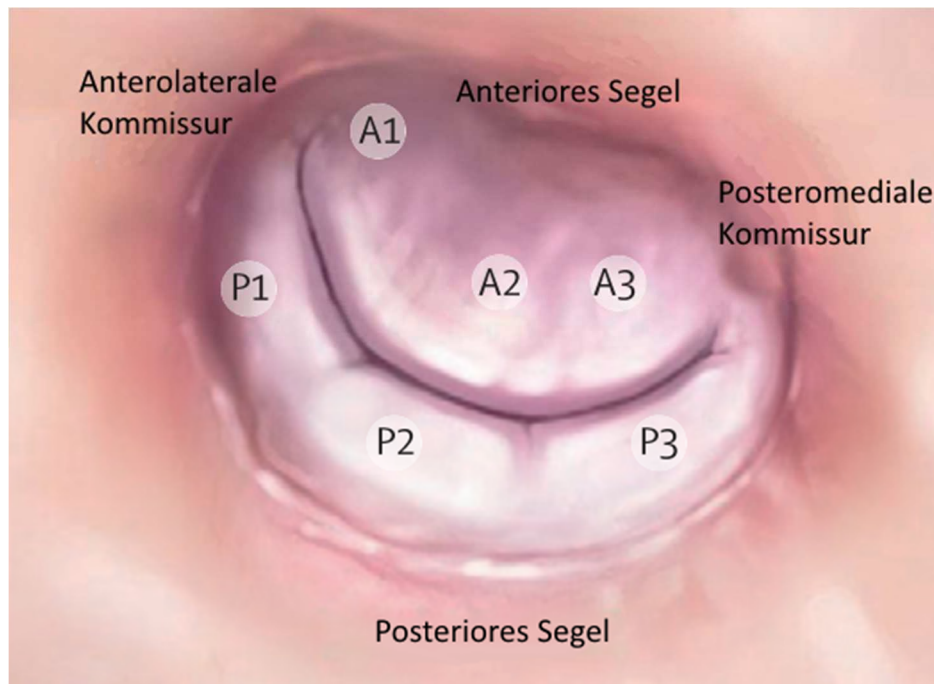


Abbildung 2: Segmenteinteilung der Mitralklappe (modifiziert nach Enriquez-Sarano, Akins, and Vahanian (2009))

1.2. Mitralklappeninsuffizienz

1.2.1. Definition und Pathophysiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz ist als eine Schlussunfähigkeit der Mitralklappe definiert (Enriquez-Sarano et al., 2009). Während der Systole kommt es zu einem Rückstrom von Blut aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof. Hierdurch entsteht eine Volumenbelastung des linken Vorhofes. Das erhöhte Pendelvolumen zwischen linkem Ventrikel und linkem Vorhof führt zu einer Volumenbelastung und Dilatation des linken Ventrikels und zu einer exzentrischen Hypertrophie des Myokards (Enriquez-Sarano et al., 2009; Maganti, Rigolin, Sarano, & Bonow, 2010). Außerdem kann der Blutrückstau in den Lungenkreislauf im weiteren Verlauf zur Bildung einer pulmonalen Hypertonie führen (Nickenig et al., 2013).

1.2.2. Epidemiologie der Mitralklappeninsuffizienz

Nach der Aortenklappenstenose ist die Mitralklappeninsuffizienz der zweithäufigste Herzklappenfehler in Europa. Zurzeit liegt die Prävalenz der

Mitralklappeninsuffizienz in den westlichen Ländern bei 1,7 % (Mozaffarian et al., 2015) und steigt bei Menschen über dem 75. Lebensjahr auf mehr als 10 % an (Nickenig et al., 2013). Demzufolge leiden in Deutschland etwa 800.000 bis 1 Mio. Menschen an einer therapiebedürftigen Mitralklappeninsuffizienz (Nickenig et al., 2013).

1.2.3. Einteilung und Genese der Mitralklappeninsuffizienz

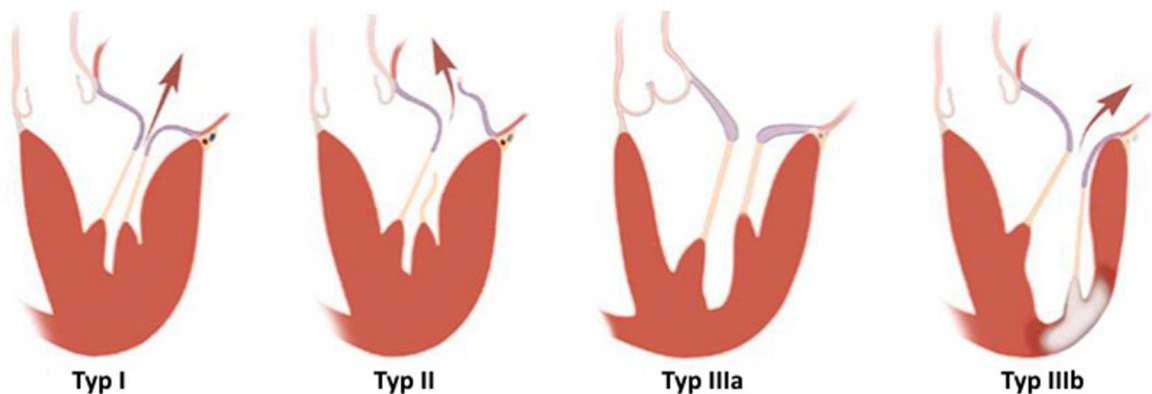
Die Mitralklappeninsuffizienz kann in eine primäre (degenerative) und in eine sekundäre (funktionelle) Form unterteilt werden (Frerker, Schmidt, Kreidel, Schluter, & Kuck, 2015; Nickenig et al., 2013). Bei der primären Form liegt eine Erkrankung der Klappe an sich (Prolaps, Kalzifikation, Sehnenfadenausriss) vor. Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz ist die Mitralklappenmorphologie hingegen intakt. Aufgrund einer Veränderung der Geometrie des Mitralklappenapparates, durch eine ischämische oder nicht ischämische (dilatative) Kardiomyopathie, kommt es zu einer mangelnden Adaptation der Mitralklappensegel (Enriquez-Sarano et al., 2009; Nickenig et al., 2013).

Carpentier et al. zeigten in ihrer Arbeit die verschiedenen Mechanismen zur Entstehung einer Mitralklappeninsuffizienz auf und trugen somit wesentlich zu ihrer morphologischen Klassifikation bei (Tabelle 1, Abbildung 3) (A. Carpentier, 1983).

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz

	Mechanismus	Mögliche Ursachen
Typ I	Normale Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Dilatation des Klappenringes • Segelperforation
Typ II	Exzessive Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Segelprolaps • Ruptur der Chordae / Papillarmuskel (<i>flail leaflet</i>) • Elongation der Chordae / Papillarmuskel
Typ III	Restriktive Segelbewegung	<ul style="list-style-type: none"> • Fusion der Kommissuren • Segelverdickung • Fusion / Verdickung der Chordae
Typ IIIa	In der Diastole und Systole	
Typ IIIb	In der Systole	

(A. Carpentier, 1983; Nickenig et al., 2013)

**Abbildung 3:** Morphologische Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Alain Carpentier, Adams, and Filsoufi (2011))

1.2.4. Klinik der Mitralklappeninsuffizienz

Der Großteil der Patienten, die eine Mitralklappeninsuffizienz haben, weist eine chronische Verlaufsform auf. Durch Adaptationsmechanismen bleibt diese meist lange asymptomatisch. Erst spät, bei Versagen des linken Ventrikels, kommt es zu Dyspnoe, Müdigkeit, Bildung von Ödemen und Vorhofflimmern. Durch das vermehrte Blutvolumen im linken Vorhof und in den Lungengefäßen kann es zur

Bildung einer pulmonalen Hypertonie, Reizhusten und im späteren Verlauf zu einer Stauungsleber und -niere kommen (Herold, 2016).

Eine Mitralklappeninsuffizienz kann auch akut, aufgrund bakterieller Endokarditis, eines Papillarmuskelausrisses nach Myokardinfarkt oder eines Sehnenfadenausrisses, auftreten. Hierbei kommt es, durch die fehlende Möglichkeit der Anpassung, zu einer raschen linksventrikulären Dekompensation mit Bildung eines Lungenödems und kardiogenen Schocks (Herold, 2016; Vahanian et al., 2012).

1.2.5. Diagnostik der Mitralklappeninsuffizienz

Die Basisdiagnostik umfasst zunächst eine ausführliche Anamnese. Hierbei sind insbesondere Zeichen der Herzinsuffizienz, wie Belastungsdyspnoe, Abgeschlagenheit und Schwindel, zu erfragen. Bei der körperlichen Untersuchung können ein typisches Herzgeräusch (Holosystolikum mit Punctum maximum über Erb) auskultiert sowie Folgen der Herzinsuffizienz (Ödeme, Pleuraergüsse, Lungenstauung) erkannt werden (Nickenig et al., 2013).

Zusätzlich sollte eine Objektivierung der klinischen Symptomatik erfolgen. Hierzu kann die NYHA-Klassifikation (siehe Abschnitt NYHA-Klassifikation, Seite 28), der 6-min-Gehtest oder die Spiroergometrie herangezogen werden (Boekstegers et al., 2013; Braun et al., 2013).

Laborchemische Parameter zur Diagnostik der Herzinsuffizienz sind das *brain natriuretic peptide* (BNP) und dessen aminoterminales Signalpeptid (NT-proBNP). Ihre Synthese wird durch mechanische (Wandspannung) und neurohumorale Faktoren (Noradrenalin, Angiotensin II) in den Kardiomyozyten stimuliert (Luchner, Holmer, Schunkert, & Riegger, 2003). In mehreren Studien konnte wiederholt gezeigt werden, dass ein erhöhter BNP-Wert mit dem Ausmaß einer Herzinsuffizienz, sowie der Prognose und dem Schweregrad der Mitralklappeninsuffizienz korrelieren. Dies konnte auch bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden. Das BNP kann außerdem zur Verlaufsbeurteilung herangezogen werden (Detaint et al., 2005; Klaar et al., 2011; Sutton et al., 2003).

Die Diagnosestellung der Mitralklappeninsuffizienz beruht im Wesentlichen auf der transthorakalen (TTE) und transösophagealen (TEE) Echokardiographie. Diese Untersuchungen ermöglichen sowohl eine Feststellung der Ätiologie (primär oder sekundär) als auch einer Dilatation des linken Ventrikels und eine Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz (siehe Abschnitt Echokardiographie).

Durch eine Herzkatheteruntersuchung sollte im Vorfeld eine eventuell vorliegende stenosierende koronare Herzerkrankung festgestellt und gegebenenfalls mittels Angioplastie behandelt werden (Boekstegers et al., 2013).

1.2.5.1. Echokardiographie

Mittels transthorakaler Echokardiographie kann zunächst eine Quantifizierung der Mitralklappeninsuffizienz erfolgen. Bei einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz sollte ergänzend eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt werden, um die herzchirurgische Rekonstruierbarkeit zu beurteilen.

Die genaue Beurteilung der Mitralklappe erfolgt nach einer Vielzahl von Aspekten. Folgende Parameter können bestimmt werden (Braun et al., 2013):

- Mitralklappenmorphologie
- Genese der Mitralklappeninsuffizienz
- proximale Jetbreite (Vena contracta) in mindestens zwei Ebenen (semiquantitativ)
- effektive Regurgitationsfläche (*effective regurgitation orifice area*, EROA) in Kombination mit der Flußkonvergenzzone (*proximal isovelocity surface area*, PISA)
- Regurgitationsvolumen
- Ausdehnung des Farbodopplerjets im linken Vorhof
- Intensität und Form des cw-Doppler-Insuffizienzsignals
- Pulmonalvenenflussprofil
- Mitraliseinstromprofil

Die Mitralklappeninsuffizienz lässt sich nach der *American Society of Echocardiography* in vier Schweregrade unterteilen (Tabelle 2).

Tabelle 2: Echokardiographische Parameter zur Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz

Parameter	1	2	3	4
VC Weite (cm)	< 0.3	0.3 – 0.69		≥ 0.7
R Vol (ml/Herzschlag)	< 30	30 - 44	45 - 59	≥ 60
RF (%)	< 30	30 - 39	40 - 49	≥ 50
EROA (cm²)	< 0.20	0.2 - 0.29	0.3 - 0.39	≥ 0.4

VC: Vena contracta; R Vol: Regurgitationsvolumen; RF: Regurgitationsfraktion; EROA: effective regurgitation orifice area; (Zoghbi et al., 2003)

Die hierbei bestimmten Werte sind durch einige Faktoren, wie Flüssigkeitshaushalt, Blutdruck, Herzfrequenz, Rhythmusstörungen und Medikamente, beeinflussbar. Um eine Verfälschung der Ergebnisse zu vermeiden, sollte darauf geachtet werden, dass die Verlaufsuntersuchungen immer unter möglichst gleichen Rahmenbedingungen durchgeführt werden (Boekstegers et al., 2013).

1.2.6. Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Für die Therapie der Mitralklappeninsuffizienz existieren sowohl europäische (*European Society of Cardiology / European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, ESC / EACTS) als auch amerikanische (*American College of Cardiology / American Heart Association*, ACC / AHA) Leitlinien. Im folgenden Abschnitt wird versucht, beide Leitlinien zu berücksichtigen. Des Weiteren wird Bezug auf die Empfehlungsklassen und die Evidenzgrade genommen, die in Tabelle 3 und Tabelle 4 definiert werden.

Tabelle 3: Definition Empfehlungsklasse

Empfehlungsklasse	Definition
Klasse I	Evidenz und / oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist.
Klasse II	Widersprüchliche Evidenz und / oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen / Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme.
Klasse IIa	Evidenz / Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme.
Klasse IIb	Nutzen / Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen / Meinungen belegt.
Klasse III	Evidenz und / oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht nützlich oder nicht heilsam ist und im Einzelfall schädlich sein kann.

(Osterspey, 2006; Vahanian et al., 2012)

Tabelle 4: Definition Evidenzgrad

Evidenzgrad	Definition
Grad A	Daten aus mehreren, randomisierten klinischen Studien oder Meta-Analysen.
Grad B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien.
Grad C	Konsensusmeinung von Experten und / oder kleinen Studien, retrospektiven Studien oder Registern.

(Osterspey, 2006; Vahanian et al., 2012)

1.2.6.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der Wahl bei primärer Mitralklappeninsuffizienz ist die operative Rekonstruktion bzw. der Klappenersatz. Bei schwer kranken und nicht operablen Patienten kann auch eine interventionelle Therapie sinnvoll sein. In (Abbildung 4) werden die verschiedenen Behandlungsoptionen zusammengefasst. Im nachfolgenden Text wird auf die einzelnen Therapiemöglichkeiten genauer eingegangen.

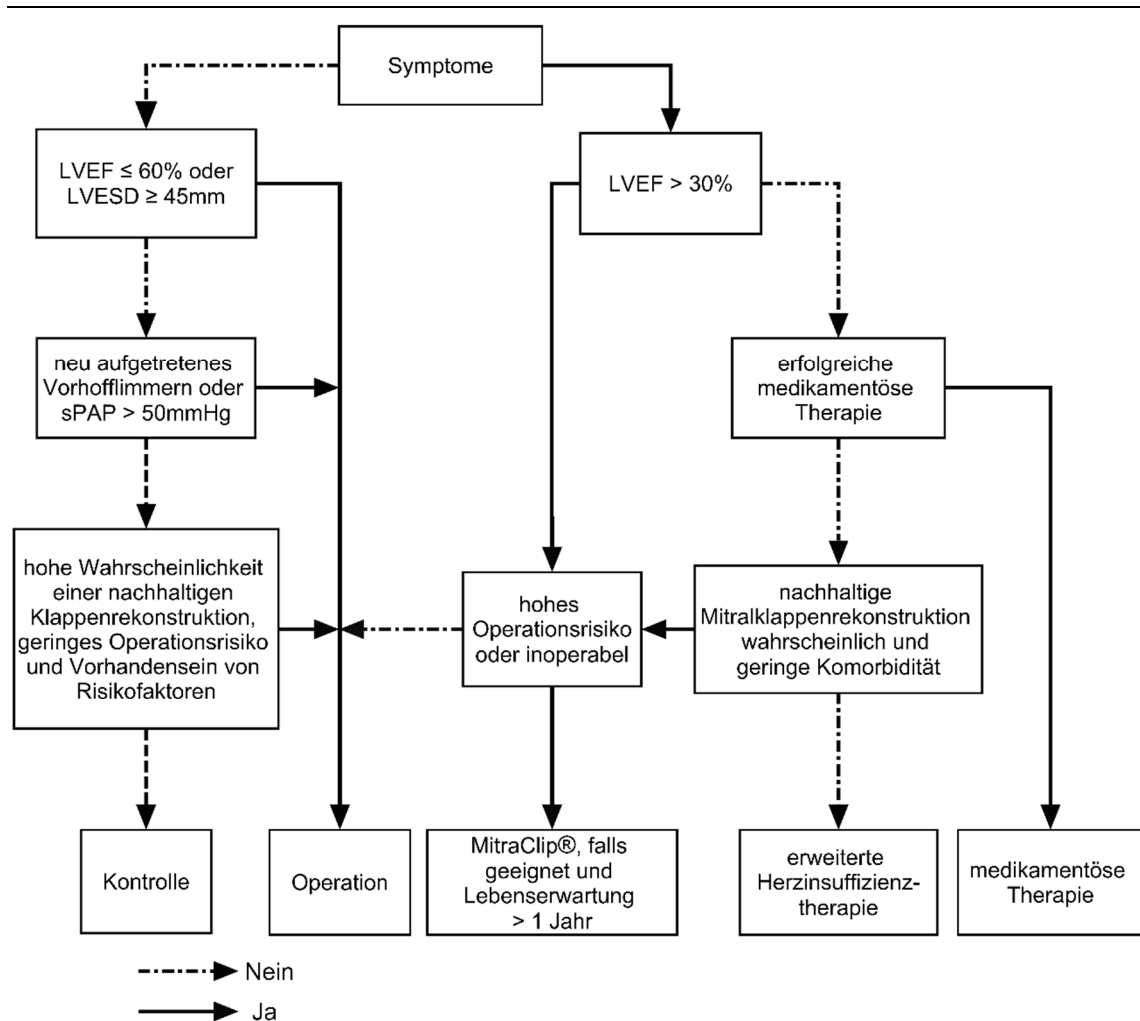


Abbildung 4: Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz

LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVEDD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter; sPAP: systolischer pulmonalarterieller Druck; (modifiziert nach Nickenig et al. (2013); Vahanian et al. (2012))

1.2.6.1.1. Medikamentöse Therapie

Es liegt keine gesicherte Datenlage hinsichtlich der Senkung der Mortalität durch medikamentöse Therapie bei Mitralklappeninsuffizienz vor.

Eine Senkung der Nachlast kann durch den Einsatz von Nitraten und Diuretika erreicht werden, wodurch der Füllungsdruck des linken Ventrikels verringert wird. Bei Einschränkungen der linksventrikulären Pumpfunktion ist der Einsatz von ACE-Hemmern (bei Kontraindikation AT1-Rezeptorantagonisten), in Erwägung zu ziehen. Zur symptomatischen Therapie sind β -Blocker und Aldosteronantagonisten zu empfehlen (Enriquez-Sarano et al., 2009; Vahanian et al., 2012).

Weitere kardiovaskuläre Erkrankungen, wie arterielle Hypertonie und koronare Herzerkrankung, sollten leitliniengerecht behandelt werden (Nickenig et al., 2013).

1.2.6.1.2. Chirurgische Therapie

Die chirurgische Therapie stellt den Goldstandard bei symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz dar. Zu den operativen Therapiemöglichkeiten zählen die Mitralklappenrekonstruktion sowie der Klappenersatz durch eine biologische oder mechanische Prothese. Ein Vergleich zwischen Rekonstruktion und Ersatz an Hand von randomisierten Studien gibt es bis dato nicht. Jedoch stellt die Mitralklappenrekonstruktion die Therapie der Wahl bei symptomatischen Patienten dar (ESC / EACTS: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad C; AHA / ACC: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad B) (Baumgartner et al., 2017; Enriquez-Sarano et al., 2009; Nishimura et al., 2017; Vahanian et al., 2012). Es konnte gezeigt werden, dass die postoperative Mortalität nach einer Klappenrekonstruktion (2 %) geringer als bei einem Klappenersatz (7,8 %) ist (Gummert et al., 2010).

Die wichtigsten prognostischen Faktoren sind neben der Symptomatik das Alter, Vorhofflimmern, die präoperative linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF), pulmonale Hypertonie und Anatomie bzw. Rekonstruierbarkeit der Mitralklappe. Die besten Ergebnisse wurden bei Patienten mit einer LVEF > 60 % erzielt (Vahanian et al., 2012). Außerdem zeigte sich, dass Patienten mit einem linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) > 40 mm eher von einer chirurgischen als von einer medikamentösen Therapie profitieren (Enriquez-Sarano & Sundt, 2010; Gillam & Schwartz, 2010).

Das Risiko für eine erneute Operation nach Mitralklappenrekonstruktion unterscheidet sich hinsichtlich der Ätiologie der primären Mitralklappeninsuffizienz. Eine Insuffizienz ausschließlich aufgrund eines segmentalen Klappenprolapses weist ein niedriges Risiko auf. Erschwerende Faktoren zur Durchführung einer Rekonstruktion sind unter anderem rheumatische Schädigungen, Klappensegel- und Klappenringverkalkungen oder ein extensiver Klappenprolaps. Ist eine Klappenrekonstruktion nicht

durchführbar, sollte ein Klappenersatz mit Erhalt des subvalvulären Apparates erfolgen (David, Ivanov, Armstrong, Christie, & Rakowski, 2005; De Bonis et al., 2015).

Bei asymptomatischen Patienten kann eine Operation erwogen werden, wenn bestimmte Zusatzkriterien erfüllt werden. Liegt eine eingeschränkte linksventrikuläre Funktion $< 60\%$ oder ein linksventrikulärer endsystolischer Diameter $\geq 45\text{ mm}$ (ESC / EACTS: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad B), beziehungsweise $> 40\text{ mm}$ (AHA / ACC: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad B) vor, wird eine operative Rekonstruktion der Mitralklappe empfohlen (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al., 2017).

Patienten im NYHA-Stadium I-II zeigten eine niedrige perioperative Mortalität und ein sehr gutes Langzeitergebnis, wohingegen Patienten im NYHA-Stadium III-IV eine signifikant geringere Überlebenswahrscheinlichkeit aufwiesen (Iung et al., 2002).

1.2.6.1.3. Erweiterte Herzinsuffizienztherapie

Zu der erweiterten Herzinsuffizienztherapie zählen die kardiale Resynchronisationstherapie (*Cardiac Resynchronization Therapy*, CRT), das ventrikuläre Assistdevice, das kardiale Restraintdevice und die Herztransplantation. Diese Therapieoptionen sollten bei symptomatischen Patienten mit erhaltener LVEF $> 30\%$, die nicht für eine Klappenrekonstruktion geeignet sind, erwogen werden. Die jeweilige Indikation hierfür wird nach den aktuellen Leitlinien gestellt (Ponikowski et al., 2016; Vahanian et al., 2012).

1.2.6.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Die Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz beruht im Wesentlichen auf der medikamentösen Therapie, einer gegebenenfalls indizierten Revaskularisierung und der kardialen Resynchronisationstherapie. Eine darüberhinausgehende Therapie der Mitralklappeninsuffizienz sollte im

interdisziplinären Herzteam festgelegt werden. In Abbildung 5 werden die Therapieoptionen zusammengefasst.

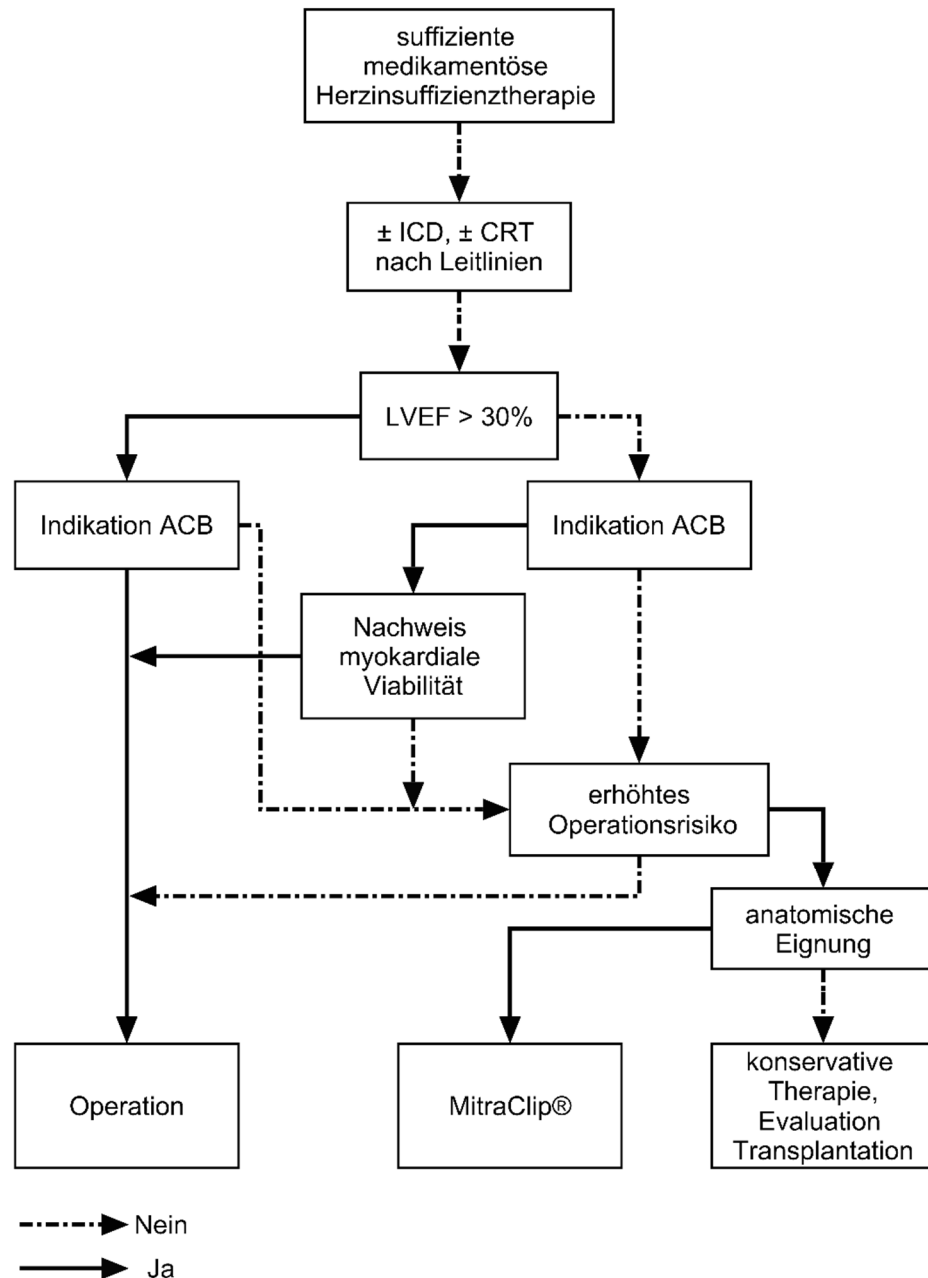


Abbildung 5: Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz
 ICD: Implantable Cardioverter Defibrillator; CRT: Cardiac Resynchronization Therapy; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; ACB: aortocoronary Bypass; (modifiziert nach Nickenig et al. (2013))

1.2.6.2.1. Medikamentöse Therapie

Die sekundäre Mitralklappeninsuffizienz entsteht aufgrund einer Dilatation des linken Ventrikels und einer dadurch entstehenden Erweiterung des

Mitralklappenringes. Daher erfolgt die Therapie nach den Leitlinien der Herzinsuffizienz.

Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz sollten mit einem ACE-Hemmer (bzw. AT1-Rezeptorantagonisten), β -Blocker, Aldosteronantagonisten und einem Diuretikum behandelt werden. Bei akuter Dyspnoe kann der Einsatz von Nitraten sinnvoll sein (Vahanian et al., 2012).

Die medikamentöse Therapie sollte an Hand der Leitlinien optimiert werden, bevor weitere therapeutische Maßnahmen in Betracht gezogen werden (McMurray et al., 2012). Jedoch konnte gezeigt werden, dass Patienten mit schwerer Mitralklappeninsuffizienz und unter alleiniger medikamentöser Therapie eine 1-Jahres-Mortalität von 20 % und eine 5-Jahres-Mortalität von 50 % aufweisen. Außerdem kam es vermehrt zur Hospitalisierung aufgrund der Herzinsuffizienz (Goel et al., 2014).

1.2.6.2.2. Kardiale Resynchronisationstherapie

Die Indikation für eine CRT-Therapie sollte nach den aktuellen Leitlinien gestellt werden (Epstein et al., 2013). Eine CRT-Implantation kann bei Patienten mit Linksschenkelblock und eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion in Betracht gezogen werden. Eine alleinige Mitralklappeninsuffizienz stellt noch keine Indikation für diese Therapie dar.

Ein CRT wird für Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und vorliegender Indikation empfohlen (AHA / ACC: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad A), da die Insuffizienz durch die verstärkte Verschlusskraft, Resynchronisation der Papillarmuskeln und Verringerung der Zugkraft der Chordae reduziert werden kann (Cleland et al., 2005; Nishimura et al., 2014; Vahanian et al., 2012).

1.2.6.2.3. Chirurgische Therapie

Die Mortalität nach chirurgischen Eingriffen bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz ist deutlich höher und die Langzeitprognose wesentlich

schlechter als bei primärer Mitralklappeninsuffizienz. Dies ist auf die häufigen Komorbiditäten zurückzuführen (Vahanian et al., 2012).

Studien haben gezeigt, dass eine alleinige Revaskularisierung durch eine Bypassoperation eine ischämisch bedingte Mitralklappeninsuffizienz nicht reduziert (Fattouch et al., 2010). Eine gleichzeitige Sanierung der Mitralklappeninsuffizienz verbessert jedoch die LV-Funktion, verringert die LV-Diameter sowie die pulmonale Hypertonie und führt zu einer klinischen Verbesserung der Beschwerden (Fattouch et al., 2009). Daher wird eine Mitralklappenoperation bei Patienten empfohlen, bei denen neben einer schweren Mitralklappeninsuffizienz eine zusätzliche Indikation für eine Bypass-Operation besteht (AHA / ACC: Empfehlungsklasse IIa, Evidenzgrad C) (Nishimura et al., 2017) und eine LVEF > 30% (ESC / EACTS: Empfehlungsklasse I, Evidenzgrad C) aufweisen (Baumgartner et al., 2017). Liegt eine sekundäre Mitralklappeninsuffizienz ohne Indikation zur Revaskularisierung vor und führt eine konservative Therapie nicht zu einer suffizienten Reduktion der Symptomatik, muss an Hand des individuellen Risikoprofils das weitere Vorgehen entschieden werden (Nickenig et al., 2013).

Zur Indikationsstellung einer Bypass-Operation kann eine Bestimmung der myokardialen Viabilität mittels Herz-MRT (Magnetresonanztomographie) notwendig sein. Viabiles Myokard ist ischämisches und dysfunktionales Myokard, das sich durch Reperfusion erholen kann. Dies ist von nekrotischem Myokard zu unterscheiden, das durch eine Wiederherstellung der Perfusion nicht profitiert (Hamadab, Gotschy, Kozerke, Lüscher, & Manka, 2016).

1.2.7. Interventionelle Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz

Zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz wurden in den letzten Jahren verschiedene kathetergestützte Verfahren (*transcatheter mitral valve repair*, TMVR) entwickelt. Hierbei kann zwischen indirekten, direkten und Edge-to-Edge-Verfahren unterschieden werden.

1.2.7.1. Indirekte Anuloplastie mittels Carillon® Mitral Contour System®

Das Carillon® Mitral Contour System® nutzt die anatomische Lage des Koronarvenensinus zur Mitralklappe, um die Geometrie des Mitralklappenringes zu beeinflussen. Durch eine indirekte Anuloplastie bei einer sekundären Mitralklappeninsuffizienz kann der Durchmesser des Ringes verringert und somit die Adaptation der Mitralklappensegel wiederhergestellt werden.

Das Carillon® Mitral Contour System® wird über die Vena jugularis interna eingeführt. Das Implantat besteht aus einem distalen und einem proximalen Anker. Der distale Anker wird tief in den Koronarvenensinus, auf Höhe der anterioren Kommissur, eingeführt. Der proximale Anker verbleibt nahe des Koronarsinusostiums (Abbildung 6). Durch eine Verkürzung des Systems kommt es zu einer indirekten Raffung des Mitralklappenringes und einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz. Der Erfolg der Prozedur kann umgehend mittels transösophagealer oder transthorakaler Echokardiographie festgestellt werden. Bei einer unzureichenden Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz kann das Implantat neu positioniert oder entfernt werden (Maniu et al., 2004; Masson & Webb, 2009).

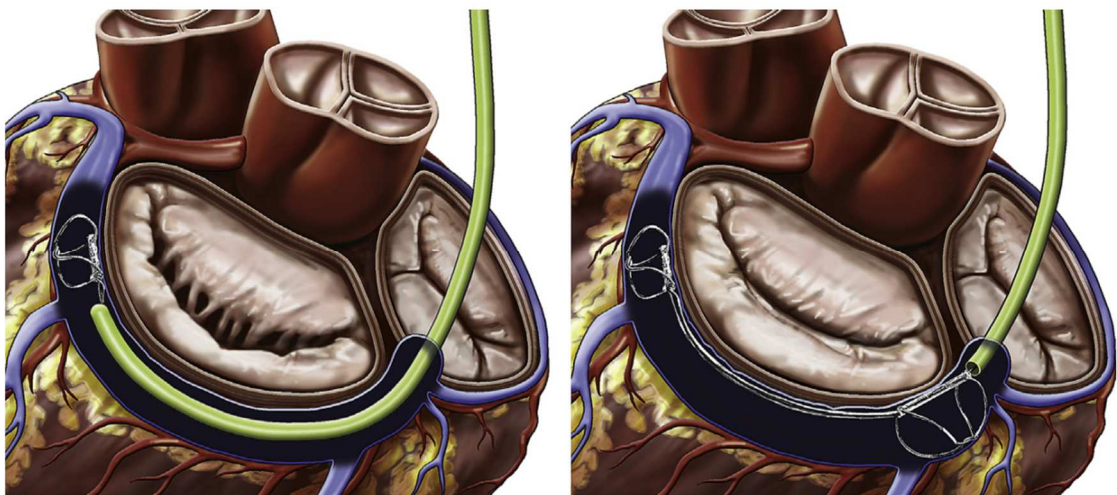


Abbildung 6: Implantation des Carillon® Mitral Contour System®: Das Carillon® Mitral Contour System® wird über die Jugularvene eingeführt und der distale Anker wird positioniert (links). Der Führungskatheter wird zurückgezogen und der proximale Anker wird positioniert (rechts). (Feldman & Young, 2014)

In der AMADEUS Studie (*CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study*) wurde dieses System auf seine Machbarkeit überprüft. In 30 von 48 Patienten (62,5 %) konnte das System erfolgreich implantiert werden. Diese Patienten wiesen postinterventionell eine signifikant reduzierte Mitralklappeninsuffizienz um mindestens einen Schweregrad auf (Schofer et al., 2009). In der darauffolgenden TITAN Studie (*The Transcatheter Implantation of the CARILLON® Mitral Annuloplasty Device*) konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Hierbei konnten in 68 % der Patienten (36 von 53 Patienten) eine erfolgreiche Implantation durchgeführt werden. Bei neun Patienten kam es im Verlauf zu einem Bruch des Systems (Siminiak et al., 2012).

Ein Problem mit dem Carillon-System stellt die anatomische Nähe des Ramus circumflexus der linken Koronararterie zum Koronarvenensinus dar. Durch das Einbringen eines Implantates kann es zur Kompression der Arterie und zu einem Myokardinfarkt kommen (Masson & Webb, 2009). Des Weiteren liegt bei einigen Patienten, besonders bei einer Dilatation des Herzens, der Koronarvenensinus nicht unmittelbar auf Höhe des Mitralklappenringes (Maselli et al., 2006).

1.2.7.2. Direkte Anuloplastie mittels Cardioband®

Das Prinzip des Cardiobandes® orientiert sich an der herzchirurgischen Therapie der sekundären Mitralklappeninsuffizienz. Hierbei wird der Katheter über die Vena femoralis und nach transseptaler Punktion in den linken Vorhof eingeführt. Dort wird über eine spezielle Schleuse ein halbkreisförmiges Dacron-Band mit mehreren Schrauben auf der posterioren Seite des Mitralklappenringes fixiert. Durch eine Verkürzung des Bandes wird eine Raffung des Mitralklappenringes erreicht. Hierdurch kommt es zu einer verbesserten Adaptation der Mitralklappensegel und einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz (Maisano et al., 2014).

Im Jahr 2013 wurde erstmalig eine erfolgreiche Implantation eines Cardiobandes® durchgeführt (Maisano et al., 2014). In der Machbarkeitsstudie mit insgesamt 31 Patienten konnte bei allen Patienten eine erfolgreiche Implantation durchgeführt werden, jedoch nur bei 29 Patienten eine Reduktion

der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad ≤ 2 erreicht werden. Nach 30 Tagen wiesen noch 22 von 25 Patienten eine Mitralklappeninsuffizienz Grad ≤ 2 auf (Maisano et al., 2016). Langzeitdaten liegen bis dato nicht vor.

1.2.7.3. *Edge-to-Edge-Verfahren* mittels MitraClip®-Systems

Das MitraClip®-System (Abbot Vascular, Menlo Park, CA. USA) ist ein minimalinvasives, perkutanes Verfahren zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Das Öffnen des Brustkorbes und der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, wie bei einem chirurgischen Ersatz der Mitralklappe, sind nicht notwendig. Dieses Verfahren stellt somit eine Behandlungsmöglichkeit für Patienten dar, die ein erhöhtes Operationsrisiko aufweisen oder inoperabel sind (Frerker et al., 2015).

Durch den MitraClip® werden das anteriore und posteriore Segel miteinander verbunden. Es werden zwei Öffnungen (*double-orifice*) gebildet, durch die der diastolische Blutfluss weiterhin möglich ist. Dieses interventionelle Verfahren stellt eine Weiterentwicklung der Alfieri-Naht dar, bei der durch eine Naht im A2/P2-Segment die beiden Mitralsegel adaptiert werden (Abbildung 7) (Alfieri et al., 2001).



Abbildung 7: Chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz: Das anteriore und posteriore Segel wurde durch eine Naht miteinander verbunden, sodass zwei Öffnungen (*double orifice*) entstehen. (Feldman et al., 2009)

Das MitraClip®-System besteht aus mehreren Komponenten (Abbildung 8):

- *Steerable Guide Catheter* (Führungskatheter): Der Führungskatheter ermöglicht durch die Perforation des Vorhofseptums die Positionierung des Trägersystems im linken Vorhof.
- *Clip Delivery System* (Clip-Trägersystem): Das Trägersystem dient zur Positionierung und Anbringung des Clips an der Mitralklappe.
- *MitraClip®-Device* (MitraClip®-Implantat): Durch das MitraClip®-Implantat werden die beiden Segel der Mitralklappe miteinander verbunden und fixiert (Abbildung 9) (Abbott Vascular, 2015).

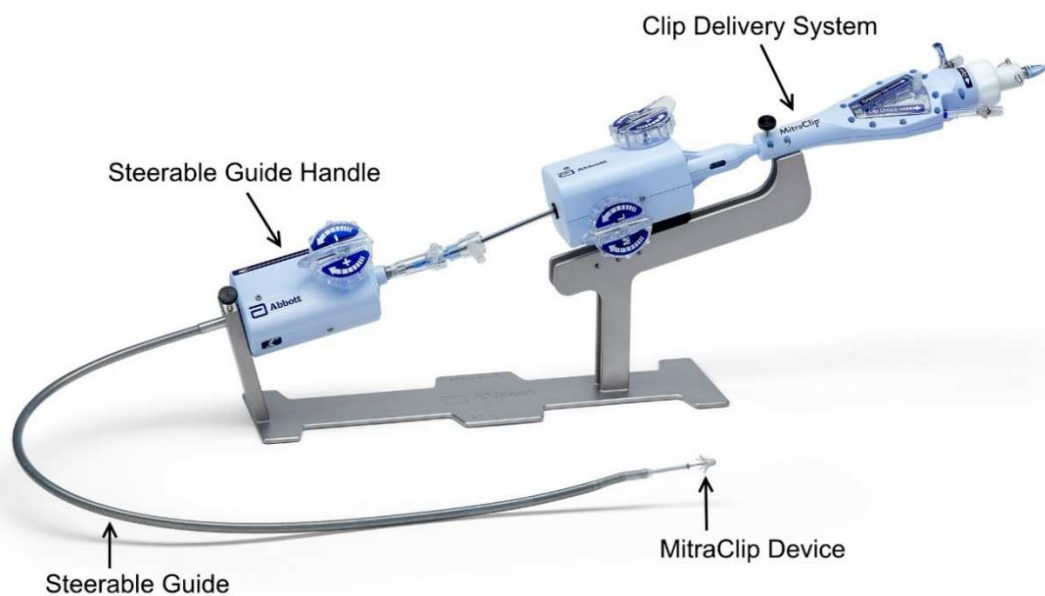


Abbildung 8: MitraClip®-System mit den Hauptelementen a) Steerable Guide Catheter b) Clip Delivery System c) MitraClip® Device (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Vascular)



Abbildung 9: MitraClip®-Device (mit freundlicher Genehmigung von Abbott Vascular)

1.2.7.3.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

Die Durchführbarkeit des MitraClip®-Systems wurde erstmals in der EVEREST I Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge repair study*) überprüft (Feldman et al., 2009). Die Studie zeigte, dass das MitraClip®-Verfahren eine Erfolgsrate (postprozedurale Mitralklappeninsuffizienz ≤ 2) von etwa 75 % aufweist und gut von Patienten, auch in einem schlechten klinischen Zustand, toleriert wird (Vahanian et al., 2012). In der darauffolgenden EVEREST II Studie wurde die interventionelle Therapie mit der chirurgischen Therapie verglichen. Dafür wurden 279 prinzipiell operable Patienten im Verhältnis 2:1 einer interventionellen und einer chirurgischen Gruppe randomisiert zugeteilt. Als primärer Effektivitätspunkt wurde das Überleben, Freiheit von Mitralklappenreoperation und ein Insuffizienzgrad ≤ 2 nach 12 Monaten definiert. In der chirurgischen Gruppe erreichten 73 % diesen Endpunkt, verglichen mit 55 % in der interventionellen Gruppe. Die Mitralklappeninsuffizienz konnte durch die chirurgische Therapie effektiver reduziert werden. Allerdings zeigte sich eine Unterlegenheit der Herzchirurgie im Vergleich zum MitraClip® bei älteren Patienten und bei Patienten mit funktioneller Mitralklappeninsuffizienz und eingeschränkter LV-Funktion (Feldman et al., 2011).

Eine interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz wird für Patienten mit einem hohen Operationsrisiko und schweren Nebenerkrankungen, aber geeigneter Anatomie empfohlen, die, trotz optimaler medikamentöser Therapie, Symptome aufweisen (AHA / ACC: Empfehlungsklasse IIb, Evidenzgrad B; ESC / EACTS: Empfehlungsklasse IIb, Evidenzgrad C) (Baumgartner et al., 2017; Nishimura et al., 2017).

1.2.7.3.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Aufgrund der häufigen Komorbiditäten und eingeschränkten LV-Funktion bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz und der damit verbundenen Inoperabilität stellt das MitraClip®-Verfahren eine gute alternative Behandlungsmöglichkeit dar. Mehrere Studien zeigten eine Verbesserung der Leistungsfähigkeit und Verminderung der linksventrikulären Diameter (D'Ascenzo et al., 2015; Lesevic et al., 2015; Maisano et al., 2013; Whitlow et al., 2012). Giannini et al. (2016) konnten zeigen, dass Patienten mit schwerer sekundärer Mitralklappeninsuffizienz unter alleiniger konservativer Therapie eine geringere Überlebenswahrscheinlichkeit im Vergleich zur interventionellen Therapie aufwiesen. Deshalb wird eine MitraClip®-Therapie für Patienten empfohlen, die trotz medikamentöser Therapie und gegebenenfalls CRT-Implantation weiterhin symptomatisch sind. (ESC / EACTS: Empfehlungsklasse IIb, Evidenzgrad C) (Vahanian et al., 2012).

1.2.7.3.3. Anatomische Voraussetzungen für eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation und EVEREST-Kriterien

Um eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation durchführen zu können, sollten gewisse anatomische Voraussetzungen vorliegen. In der EVEREST I Studie wurden erstmals Kriterien definiert, die im weiteren Verlauf weiterentwickelt wurden (Feldman et al., 2009).

Zunächst sollten die beiden Mitralklappensegel nicht zu stark verdickt oder verkalkt sein und die Pathologie im zentralen Segment (A2/P2) liegen. Die mobile Länge des posterioren Segels sollte mindestens 10 mm betragen. Somit wird ein

stabiler Sitz des Clips ermöglicht und das Risiko einer späteren Lösung des Clips (*clip detachment*) verringert. Um der Entstehung einer postinterventionellen Mitralklappenstenose vorzubeugen, sollte die Mitralklappenöffnungsfläche mindestens 4 cm² betragen. Liegt eine Mitralklappeninsuffizienz aufgrund einer Chordaruptur vor, sollte die *Flailhöhe* maximal 10 mm und die *Flailweite* maximal 15 mm betragen (Abbildung 10). Bei Patienten, die zusätzlich zur Mitralklappeninsuffizienz eine Mitralklappenstenose aufweisen, ist eine Behandlung mittels MitraClip®-Verfahren nicht möglich (Braun et al., 2013).

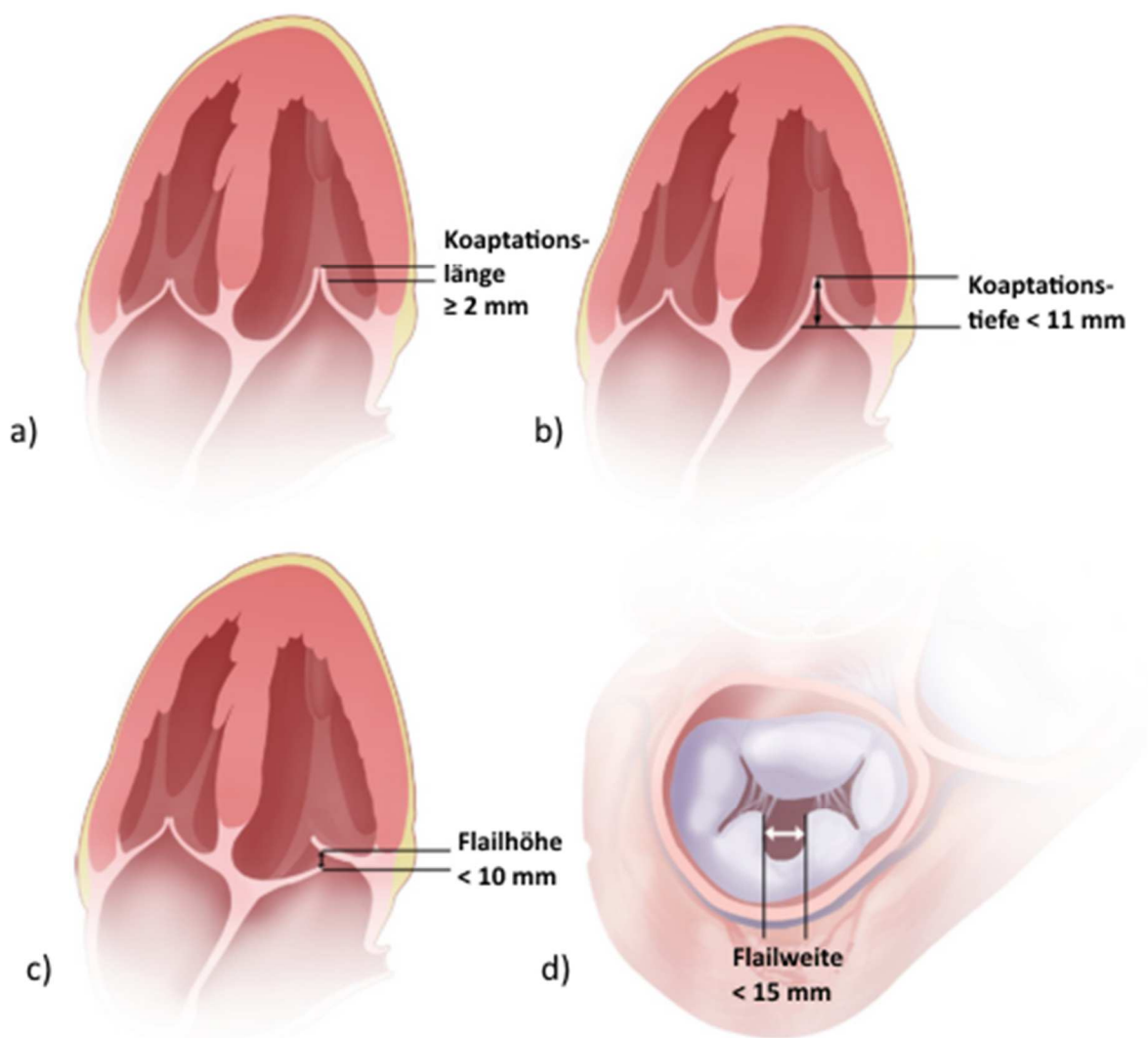


Abbildung 10: Anatomische Voraussetzungen für eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation:
a) Koaptationslänge **b)** Koaptationstiefe **c)** Flailhöhe **d)** Flailweite (modifiziert nach Feldman and Cilingiroglu (2011))

In der EVEREST I Studie wurden zusätzliche Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die in Tabelle 5 zusammengefasst werden.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der EVEREST I Studie

Einschlusskriterien
Kandidat für Mitralklappenrekonstruktion oder Mitralklappenersatz
MI Grad 3 oder 4 und Symptome mit LVEF > 25 % und LVESD ≤ 55 mm oder keine Symptome und mindestens eines der folgenden Zusatzkriterien:
• LVEF 25 % - 60 %
• LVESD ≥ 40 mm
• Neu aufgetretenes Vorhofflimmern
• Pulmonale Hypertonie (RVTG > 55 mmHg in Ruhe oder > 60 mmHg unter Belastung)
Pathologie im zentralen Segment (A2/P2)
Ausschlusskriterien
Myokardinfarkt in den letzten 12 Wochen vor Intervention
Notwendigkeit einer anderen herzchirurgischen Operation
Endovaskulärer Eingriff oder Operation in den letzten 30 Tagen vor Intervention
Mitralklappen-Operation, Valvuloplastie, künstliche Herzklappen oder ventrikuläre Herzunterstützungssysteme in der Vorgeschichte
LVEF < 25 % und / oder LVESD > 55 mm
Mitralklappenöffnungsfläche < 4 cm ²
Niereninsuffizienz, Endokarditis, rheumatische Herzerkrankung
Echokardiographischer Nachweis eines kardialen Thrombus oder einer Vegetation

MI: Mitralklappeninsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; LVESD: linksventrikulärer endsystolischer Diameter; RVTG: right ventrikular tricuspid pressure gradient; (Mauri et al., 2010)

1.3. Zielsetzung

Die minimalinvasive transkutane Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (*transcatheter mitral valve repair*, TMVR) mittels MitraClip®-Verfahren (Abbott

Vascular, Menlo Park, California, USA) hat sich in den letzten Jahren zu einer Behandlungsoption für nicht operable Patienten entwickelt.

In der EVEREST II Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge repair Study II*) (Feldman et al., 2011) konnte die Mitralklappeninsuffizienz durch die chirurgische Therapie effektiver reduziert werden. Jedoch waren die Überlebensrate und die Verbesserung der NYHA-Klassifikation bei beiden Therapieoptionen vergleichbar. Langzeitdaten nach einer MitraClip®-Implantation liegen kaum vor. Die 5-Jahres-Ergebnisse der EVEREST II Studie (Feldman et al., 2015) zeigten keinen Unterschied zwischen einer minimalinvasiven und chirurgischen Therapie hinsichtlich der Mortalitätsrate. Diese Patienten waren primär operabel. Langzeitdaten nicht operabler Patienten liegen derzeit noch nicht vor.

Ziel dieser Arbeit soll sein, die Langzeitergebnisse (bis zu 5 Jahre) von Patienten, die als nicht operabel eingestuft und mittels MitraClip®-Verfahren behandelt wurden, zu ermitteln. Außerdem sollen unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben gefunden werden um so eine bessere Patientenauswahl für das MitraClip®-Verfahren treffen zu können.

2. Material und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

Für diese Arbeit wurden Patienten, die im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München und im Deutschen Herzzentrum an der Technischen Universität München zwischen August 2009 und Mai 2011 einen MitraClip® erhalten haben, untersucht. Die eingeschlossenen Patienten wiesen eine hochgradige symptomatische Mitralklappeninsuffizienz auf und wurden von einem Herzteam, bestehend aus Kardiologen und Herzchirurgen, aufgrund von Begleiterkrankungen und anhand der ermittelten Risikoscores für inoperabel erklärt. Sowohl die medikamentöse Therapie als auch eine gegebenenfalls indizierte Resynchronisationstherapie wurden für mindestens drei Monate vor dem Eingriff ausgeschöpft, zeigten jedoch keine ausreichende Reduktion der Beschwerden. Patienten, bei denen es nicht möglich war einen Clip zu platzieren, wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Auswahl der Patienten orientierte sich an den Ein- und Ausschlusskriterien der EVEREST I Studie. Aufgrund der Überregionalität der beiden universitären Zentren kam es zu einer Häufung von schwierigen Fällen in unserer Patientenkohorte. Deshalb wurden auch Patienten behandelt, die den EVEREST-Kriterien nicht entsprechen. Eine LVEF $\leq 25\%$, ein linksventrikulärer endsystolischer Diameter (LVESD) $> 55\text{ mm}$, eine Klappenpathologie in den lateralen Segmenten (A1/P1 und A3/P3) und eine Koaptationslänge von $< 2\text{ mm}$ galten nicht als Ausschlusskriterien.

2.2. MitraClip®-Prozedur

Die Implantation des MitraClip® erfolgt minimalinvasiv am schlagenden Herzen unter Allgemeinanästhesie mittels Inhalationsnarkose und invasiver Beatmung. Während der gesamten Prozedur wird eine transösophageale Echokardiographie durchgeführt (Frerker et al., 2015).

Der Zugang erfolgt über die Vena femoralis. Der Führungskatheter wird über die Vena cava inferior in den rechten Vorhof vorgeschoben und gelangt durch Septumpunktion in den linken Vorhof. Der Führungskatheter befindet sich so

über der Mitralklappenebene. Über das Trägersystem kann nun der MitraClip® eingesetzt werden. Dabei wird der Clip in den linken Ventrikel vorgeschoben und im geöffneten Zustand wieder zurückgezogen, sodass die Mitralsegel auf den beiden Armen des Clips zu liegen kommen. Nun kann der MitraClip® geschlossen werden. Mittels TEE wird der Grad der postinterventionellen Insuffizienz bestimmt. Im Gegensatz zur offenen Operation kann so bereits während des Eingriffes das Ergebnis der Intervention beurteilt werden. Eine Repositionierung des Clips oder das Setzen weiterer Clips, gegebenenfalls auch die Entfernung des gesamten Systems, ist jederzeit möglich. Eine unzureichende Minimierung der Insuffizienz sowie eine mögliche Stenosenbildung kann somit vermieden werden (Boekstegers et al., 2013; Feldman et al., 2009).

2.3. Abschätzung des Operationsrisikos

Mittels Risikoscores kann das Mortalitätsrisiko herzchirurgischer Eingriffe abgeschätzt werden. Diese Scores sind wichtige Faktoren, die im Herzteam zur Entscheidung zwischen einer chirurgischen und einer interventionellen Therapie herangezogen werden.

2.3.1. Logistischer EuroSCORE und EuroSCORE II

Der logistische EuroSCORE (*European System for Cardiac Operative Risk Evaluation*) dient der Bestimmung des Mortalitätsrisikos bei herzchirurgischen Eingriffen bei Erwachsenen.

Dazu wurden anhand von 19.030 Patienten Risikofaktoren bestimmt, die einen signifikanten Einfluss auf die 30-Tage-Mortalität nach einem herzchirurgischen Eingriff, unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine, haben (Roques et al., 1999). Zu den insgesamt 17 ermittelten Faktoren gehören einerseits patientenbezogene, kardiologische und eingriffbezogene Faktoren (Tabelle 6). Das individuelle Risiko kann für jeden Patienten in einem Online-Rechner bestimmt werden (Abbildung 16 im Anhang). Hierfür werden die jeweiligen Risikofaktoren, welche unterschiedlich stark gewichtet werden, in die Berechnung des logistischen EuroSCOREs einbezogen (Nashef et al., 1999).

Tabelle 6: Logistischer EuroSCORE: Patientenbezogene, kardiologische und eingriffbezogene Risikofaktoren

Patientenbezogene Faktoren
Alter
Geschlecht
Chronische Lungenerkrankung
Extrakardiale Arteriosklerose
Neurologische Erkrankung
Früherer herzchirurgischer Eingriff
Serumkreatinin
Akute Endokarditis
Kritischer präoperativer Zustand
Kardiologische Faktoren
Instabile Angina pectoris
Linksventrikuläre Dysfunktion
Kürzlich zurückliegender Myokardinfarkt
Pulmonale Hypertonie
Eingriffbezogene Faktoren
Dringlichkeit der Operation
Kombinationseingriff
Thorakaler Aorteneingriff
Septumruptur nach Myokardinfarkt

(Nashef et al., 1999)

Im Oktober 2011 wurde von der *European Association for Cardio-Thoracic Surgery* eine überarbeitete Version, der EuroSCORE II (Abbildung 17 im Anhang), vorgestellt. Wie auch bei seinem Vorgänger kann mit dem EuroSCORE II das Mortalitätsrisiko bei herzchirurgischen Eingriffen bestimmt werden. Neben einer genaueren Einschätzung der Nierenfunktion anhand der altersabhängigen Kreatinin Clearance, werden auch weitere Faktoren, wie eingeschränkte Mobilität, Diabetes mellitus, NYHA-Klasse und eine genauere Differenzierung des Eingriffs in den Score einbezogen. Vor dem geplanten Eingriff kann somit eine genauere Risikoabschätzung erfolgen (Nashef et al., 2012).

Der EuroSCORE II gilt in Europa als Goldstandard zur Bestimmung des postoperativen Mortalitätsrisikos. Das Risiko wird jedoch häufig überschätzt (Gogbashian, Sedrakyan, & Treasure, 2004; Yap et al., 2006)

2.3.2. *The Society of Thoracic Surgeons Risk Score*

Der *The Society of Thoracic Surgeons Risk Score* (STS-Score) ist ein Online-rechner zur Vorhersage der Mortalität und Morbidität bei offenen herzchirurgischen Eingriffen und wurde 2007 veröffentlicht. Der STS-Score kann sowohl für Bypassoperationen, Aortenklappenersatz und Mitralklappenersatz bzw. -rekonstruktion als auch für eine Kombination aus mehreren Eingriffen bestimmt werden. Dafür sind, im Vergleich zum EuroSCORE, detailliertere Angaben notwendig. Außerdem wird die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten von Komplikationen, wie Nierenversagen, neurologische Beeinträchtigungen, verlängerte mechanische Beatmung, tiefe sternale Wundinfektionen und Reoperationswahrscheinlichkeit, berechnet (Metzler & Winkler, 2012; O'Brien et al., 2009).

Im Gegensatz zum EuroSCORE wird das Risiko durch den STS-Score eher unterschätzt (Metzler & Winkler, 2012).

2.4. NYHA-Klassifikation

Zur klinischen Einteilung der Herzinsuffizienz hat sich die Klassifikation der NYHA bewährt. Hierbei werden Patienten anhand ihrer Leistungsfähigkeit in vier Stadien eingeteilt (Hoppe et al., 2005).

Tabelle 7: NYHA-Klassifikation

NYHA-Stadium	Definition
I	Herzerkrankung ohne körperliche Limitation. Alltägliche körperliche Belastung verursacht keine inadäquate Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
II	Herzerkrankung mit leichter Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe und bei geringer Anstrengung. Stärkere körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
III	Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit. Keine Beschwerden in Ruhe. Geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina pectoris.
IV	Herzerkrankung mit Beschwerden bei allen körperlichen Aktivitäten und in Ruhe, Bettlägerigkeit.

(Hoppe et al., 2005)

Die NYHA-Klassifikation ist eine subjektive Einteilung, da der Schweregrad maßgeblich von der persönlichen Einschätzung des Arztes und den Angaben des Patienten abhängig ist. Begleiterkrankungen können zudem die Einteilung erschweren.

Für diese Arbeit wurde die NYHA-Klassifikation sowohl prä- als auch postinterventionell ermittelt um eine mögliche Veränderung des klinischen Zustandes festzustellen.

2.5. Echokardiographische Auswertung

Die echokardiographische Beurteilung erfolgte sowohl prä- als auch postinterventionell, um den Erfolg der Intervention zu evaluieren. Eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad ≤ 2 wurde, wie in der EVEREST II Studie, als Erfolg definiert. Zur präinterventionellen Beurteilung der Anatomie der Mitralklappe und Bestimmung der Pathophysiologie sowie des Schweregrades

der Mitralklappeninsuffizienz erfolgte bei jedem Patienten eine transösophageale Echokardiographie, die von einem erfahrenen Untersucher durchgeführt wurde. Der Grad der Mitralklappeninsuffizienz wurde anhand der Richtlinien der *American Society of Echocardiography* in vier Schweregrade unterteilt (Tabelle 2) (Zoghbi et al., 2003). Das linksventrikuläre endsystolische (LVESV) und enddiastolische (LVEDV) Volumen wurden nach der biplanen Methode nach Simpson aus dem apikalen Zwei- und Vierkammerblick bestimmt. Daraus wurde die LVEF berechnet (Lang et al., 2005). Mitralklappenstenosen wurden mit Hilfe des mittleren diastolischen Druckgradienten anhand des cw-Doppler-Geschwindigkeitsprofils und der Mitralklappenöffnungsfläche (MÖF) beurteilt.

Außerdem wurde der transtrikuspidale Druckgradient zwischen rechtem Vorhof und rechtem Ventrikel (*right ventricular tricuspid pressure gradient*, RVTG) anhand des cw-Doppler-Signals im apikalen Vierkammerblick bestimmt. Um den systolischen pulmonalarteriellen (PA)-Druck abzuschätzen, kann der RVTG und der Druck des rechten Vorhofes addiert werden. Bei einem normal großen rechten Vorhof kann ein Druck von 5 mmHg angenommen werden (Buck et al., 2009).

2.6. Follow-up

Im Jahr 2014 und 2015 erfolgten die Follow-ups im Rahmen der routinemäßigen Kontrolluntersuchungen im Klinikum Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität München, im Deutschen Herzzentrum an der Technischen Universität München oder bei niedergelassenen Kardiologen. Hierbei wurde die Symptomatik der Herzinsuffizienz anhand der NYHA-Klassifikation beurteilt. Außerdem wurde eine transthorakale Echokardiographie durchgeführt, um den Grad der Mitralklappeninsuffizienz zu beurteilen. Erneute MitraClip®-Implantationen, Mitralklappenoperationen (Mitralklappenrekonstruktion oder -ersatz) oder andere herzchirurgische Eingriffe wurden ebenfalls dokumentiert.

Waren keine Kontrolluntersuchungen möglich, wurden Telefoninterviews mit den Patienten, deren Angehörigen oder dem Hausarzt beziehungsweise Kardiologen durchgeführt. Konnte kein Kontakt zu den Patienten oder ihrem Umfeld

hergestellt werden, wurde das Datum des letzten Lebendkontaktes vermerkt, um eine möglichst genaue Einschätzung des 5-Jahres-Überleben zu erhalten.

2.7. Statistische Auswertung

Die Bearbeitung der Patientendaten erfolgte anonymisiert und retrospektiv. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Software R (*R Statistical Software Version 3.0.2, Foundation for Statistical Computing*, Wien, Österreich) und MedCalc (*MedCalc Software Version 12.4.0*, Ostend, Belgien).

Normalverteilte Variablen sind als Mittelwert (\pm 95 % Konfidenzintervall, KI), nicht normalverteilte Variablen als Median (25 – 75 % Quartile) dargestellt. Für kategoriale Variablen wurde eine prozentuale Verteilung angegeben.

Die Bestimmung des Langzeitüberlebens erfolgte nach Kaplan-Meier. Hierbei kann, trotz zensierter Beobachtungen, die Überlebensfunktion geschätzt werden. Die Überlebensfunktion gibt die Wahrscheinlichkeit an, einen bestimmten Zeitpunkt zu überleben, vorausgesetzt, dass die Person bis zu diesem Zeitpunkt am Leben war. Zensuren werden als vertikale Markierungen dargestellt (Bland & Altman, 1998).

Hazard ratios (HR) wurde mit Hilfe der Cox-Regression bestimmt. Zur Ermittlung von Prädiktoren für das Langzeitüberleben wurde eine univariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Alle Faktoren, die einen p-Wert < 0.1 aufwiesen, wurden in das multivariate Modell übernommen. Signifikante Ergebnisse in der multivariaten Analyse wurden nach Akaikes Informationskriterien analysiert.

Ein zweiseitiger p-Wert < 0.05 wurde als statistisch signifikant angesehen.

3. Ergebnisse

3.1. Ausgangsdaten

Für diese Arbeit wurden die Daten von insgesamt 126 Patienten ausgewertet. Das durchschnittliche Alter lag bei $72,6 \pm 10,6$ Jahren. Außerdem waren 62,7 % der Patienten männlich ($n = 79$).

Die Mehrheit der Patienten hatte eine Mitralklappeninsuffizienz Grad ≥ 3 (98,4 %). Zwei Patienten wiesen eine Insuffizienz Grad 2 auf. Die Ätiologie war größtenteils primär ($n = 75$; 59,5 %).

Die durchschnittliche LVEF lag bei $48,4 \pm 15,6$ %. Vor der MitraClip®-Implantation wiesen 113 Patienten (89,6 %) eine NYHA-Klasse \geq III auf. Zwei Patienten litten an einer akuten Mitralklappeninsuffizienz aufgrund eines Herzinfarktes und befanden sich im kardiogenen Schock. Die Einschlusskriterien der EVEREST Studie wurden von 60,3 % der Patienten ($n = 70/116$) erfüllt.

Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz waren insgesamt in einem besseren Gesundheitszustand. Sie wiesen eine signifikant bessere links- ($p < 0.001$) und rechtsventrikuläre ($p < 0.001$) Funktion auf, hatten seltener einen Myokardinfarkt in der Vorgeschichte ($p = 0.015$), sowie seltener einen herzchirurgischen Eingriff ($p = 0.025$) und wiesen zudem eine bessere GFR ($p < 0.001$) im Vergleich zu Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz auf. Es gab keinen signifikanten Unterschied im Alter dieser beiden Patientengruppen ($p = 0.557$).

Der unterschiedliche Gesundheitszustand zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz spiegelte sich auch in den ermittelten Risikoscores wider. Der Logistische EuroSCORE lag im Durchschnitt bei $19,1 \pm 20,0$ % und der STS Score bei $14,0 \pm 15,5$ %. Der durchschnittliche logistische EuroSCORE lag bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz bei $13,9 \pm 17,5$ % und der STS-Score bei $11,1 \pm 14,1$ %. Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz wiesen einen EuroSCORE von $26,6 \pm 21,0$ % und einen STS-Score von $18,2 \pm 16,5$ % auf. Diese Unterschiede waren signifikant (EuroSCORE: $p < 0.001$; STS-Score: $p = 0.01$).

Die Ausgangsdaten aller 126 Patienten sind in Tabelle 8 einsehbar.

Tabelle 8: Ausgangsdaten aller 126 Patienten

Parameter	Alle n=126	Primäre MI n=75	Sekundäre MI n=51	p- Wert* ¹
Alter, Jahre MW \pm SD	72.6 \pm 10.6	73.0 \pm 11.6	71.9 \pm 9.1	0.557
männlich, n (%)	79 (62.7)	40 (53.3)	39 (76.5)	0.27
BMI, MW \pm SD	25.2 \pm 3.9	25.2 \pm 3.8	25.2 \pm 4.0	0.912
Operationsrisiko				
Logistic EuroSCORE, MW \pm SD	19.1 \pm 20.0	13.9 \pm 17.5	26.6 \pm 21.0	<0.001
STS-Score, MW \pm SD	14.0 \pm 15.5	11.1 \pm 14.1	18.2 \pm 16.5	0.01
NYHA Klassifikation, n (%)				0.366
II	13 (10.3)	10 (13.3)	3 (5.9)	
III	87 (69.0)	51 (68)	36 (70.6)	
IV	26 (20.6)	14 (18.7)	12 (23.5)	
Echokardiographische Befunde				
Grad der MI, n (%)				0.138
2	2 (1.6)	0 (0)	2 (3.9)	
3	59 (46.8)	33 (44)	26 (51)	
4	65 (51.6)	42 (56)	23 (45.1)	
Postinterventioneller Grad der MI, n (%)				0.247
1	70 (55.6)	45 (60.0)	25 (49.0)	
2	46 (36.5)	25 (33.3)	21 (41.2)	
3	8 (6.3)	3 (4)	5 (9.8)	
4	2 (1.6)	2 (2.7)	0 (0)	
LVEF, MW (%) \pm SD	48.4 \pm 15.6	57.2 \pm 9.9	35.4 \pm 13.3	<0.001
RVTG* ² , MW (mmHg) \pm SD	40.1 \pm 12.9	39.0 \pm 12.8	41.4 \pm 13.0	0.352
Rechtsventrikuläre Funktion, n (%)				<0.001
Normal	88 (69.8)	64 (85.3)	24 (47.1)	
eingeschränkt	38 (30.2)	11 (14.7)	27 (52.9)	
Grad der Trikuspidalinsuffizienz, n (%)				0.557
≤ 1	84 (66.7)	52 (69.3)	32 (62.7)	
2	29 (23.0)	17 (22.7)	12 (23.5)	
3	13 (10.3)	6 (8)	7 (13.7)	

Vorerkrankungen				
Koronare Herzerkrankung, n (%)	67 (53.2)	31 (41.3)	36 (70.6)	0.107
Z.n. Herzinfarkt, n (%)	28 (22.2)	9 (12)	19 (37.3)	0.015
Z.n. PCI, n (%)	50 (39.7)	23 (30.7)	27 (52.9)	0.144
Vorhofflimmern, n (%)	78 (61.9)	40 (53.3)	38 (74.5)	0.313
GFR, MW (ml/min) ± SD	56.3±25.9	64.5±26.8	56.8±27.4	<0.001
Diabetes mellitus, n (%)	21 (16.7)	10 (13.3)	11 (21.6)	0.433
Arterielle Hypertonie, n (%)	96 (76.2)	55 (73.3)	41 (80.4)	0.844
COPD, n (%)	23 (18.3)	10 (13.3)	13 (25.5)	0.23
Z.n. Herz-Operation, n (%)	29 (23.0)	10 (13.3)	19 (37.3)	0.025
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, n (%)	8 (6.3)	4 (5.3)	4 (7.8)	0.873
Z.n. Apoplex, n (%)	18 (14.3)	9 (12.0)	9 (17.6)	0.609
Kardiale Resynchronisationstherapie, n (%)	12 (9.5)	2 (2.7)	10 (19.6)	0.011
Medikation bei Aufnahme, n (%)				
β-Blocker	102 (81.0)	56 (74.7)	46 (90.2)	0.571
ACE/AT1-Hemmer	89 (70.6)	52 (69.3)	37 (72.5)	0.984
Diuretika	99 (78.6)	52 (69.3)	47 (92.2)	0.36
Aldosteron-Antagonist	38 (30.2)	14 (18.7)	24 (47.1)	0.023

Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD), Anzahl der Patienten (n [%]);

BMI: Body-Mass-Index; STS: Society of Thoracic Surgeons; NYHA: New York Heart Association; MI: Mitralklappeninsuffizienz; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVTG: right ventricular tricuspid pressure gradient; Z.n.: Zustand nach; PCI: Percutaneous coronary intervention; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; ACE: Angiotensin Converting Enzym; AT1: Angiotensin 1; (Orban et al., 2017)

Fett gedruckte Werte entsprechen einem p-Wert < 0.05.

*1 Vergleich zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

*2 RVTG wurde bei 105 Patienten (83,3%) bestimmt.

3.2. Postinterventionelle Ergebnisse

Die Mitralklappeninsuffizienz konnte erfolgreich bei 70 Patienten (55,6 %) auf Grad 1 und bei 116 Patienten (92,1 %) auf Grad ≤ 2 reduziert werden. 10 Patienten (7,9 %) wiesen nach der MitraClip®-Implantation eine Insuffizienz Grad ≥ 3 auf.

94 Patienten erhielten 1 Clip, 30 Patienten erhielten 2 Clips und 2 Patienten erhielten 3 Clips (Tabelle 9). Patienten, bei denen es nicht möglich war einen Clip zu platzieren, wurden nicht in dieser Arbeit berücksichtigt.

Tabelle 9: Gegenüberstellung der Anzahl implantierter Clips bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Anzahl implantierter Clips	Primäre MI	Sekundäre MI
1	55 (73%)	39 (76%)
2	19 (25%)	11 (22%)
3	1 (1%)	1 (2%)

MI: Mitralklappeninsuffizienz;

Bei einem Patienten konnte der Katheter nicht manuell entfernt werden, weshalb eine chirurgische Entfernung des Katheters notwendig wurde. In der gesamten Patientengruppe kam es zu keinen Todesfällen aufgrund des Eingriffes.

3.3. Langzeitergebnisse

Das Follow-up erfolgte bis zu 60 Monate nach MitraClip®-Implantation mit einer medianen Follow-up-Zeit von 43 Monaten (Interquartilsabstand; IQA: 23 - 50 Monate). Die Follow-up-Rate lag bei 95,2 %.

3.3.1. Unerwünschte Ereignisse während des Follow-ups

In dem angegebenen Zeitraum verstarben 45 Patienten (35,7 %) (Abbildung 11).

Die 5-Jahres-Mortalität von Patienten, bei denen keine erfolgreiche Clip-Implantation (postinterventionelle Mitralklappeninsuffizienz Grad ≥ 3) durchgeführt werden konnte, lag bei 60 % ($n = 6/10$). In dieser Patientengruppe lag die mediane Follow-up Zeit bei 16,5 Monaten.

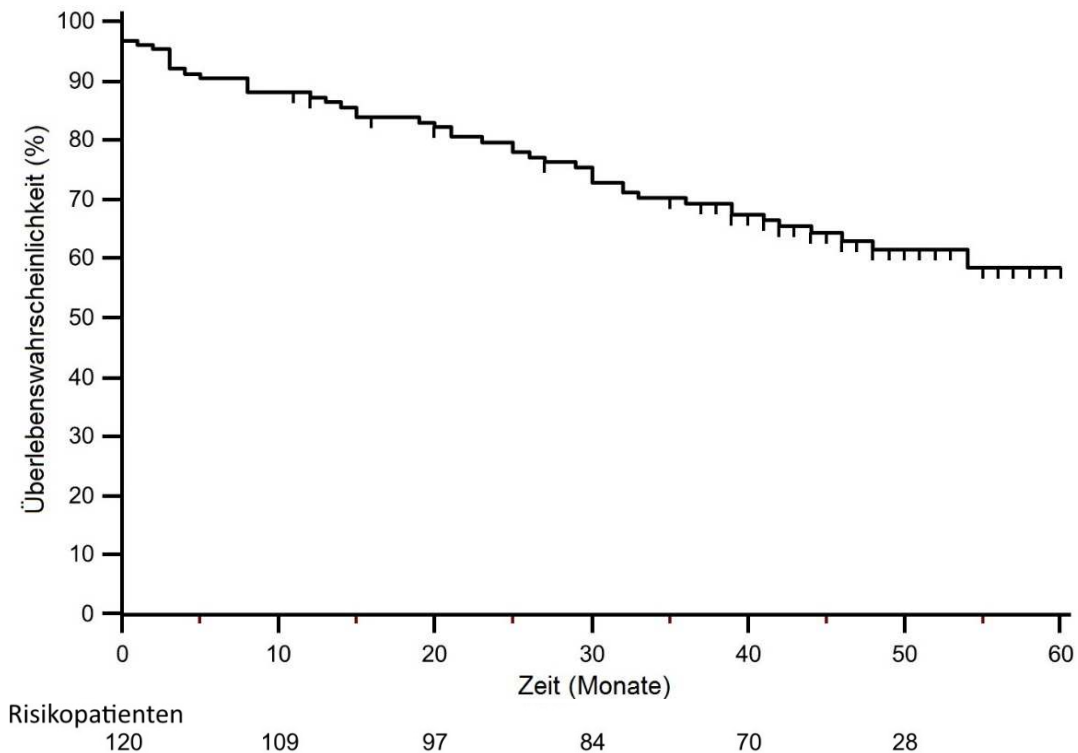


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurve: Langzeitüberleben nach MitraClip®-Implantation (Orban et al., 2017)

Im 5-Jahres-Beobachtungszeitraum erfolgte bei 19 Patienten (15,1 %) eine erneute Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. Bei 7 Patienten (5,6 %) wurde eine erneute MitraClip®-Implantation durchgeführt. Davon mussten 2 Patienten im weiteren Verlauf einem herzchirurgischen Eingriff unterzogen werden. Bei insgesamt 14 Patienten (11,1 %) erfolgte eine chirurgische Therapie aufgrund einer hochgradigen Mitralklappeninsuffizienz. Davon erhielten 8 Patienten einen Klappenersatz und 6 eine Klappenrekonstruktion (Abbildung 12).

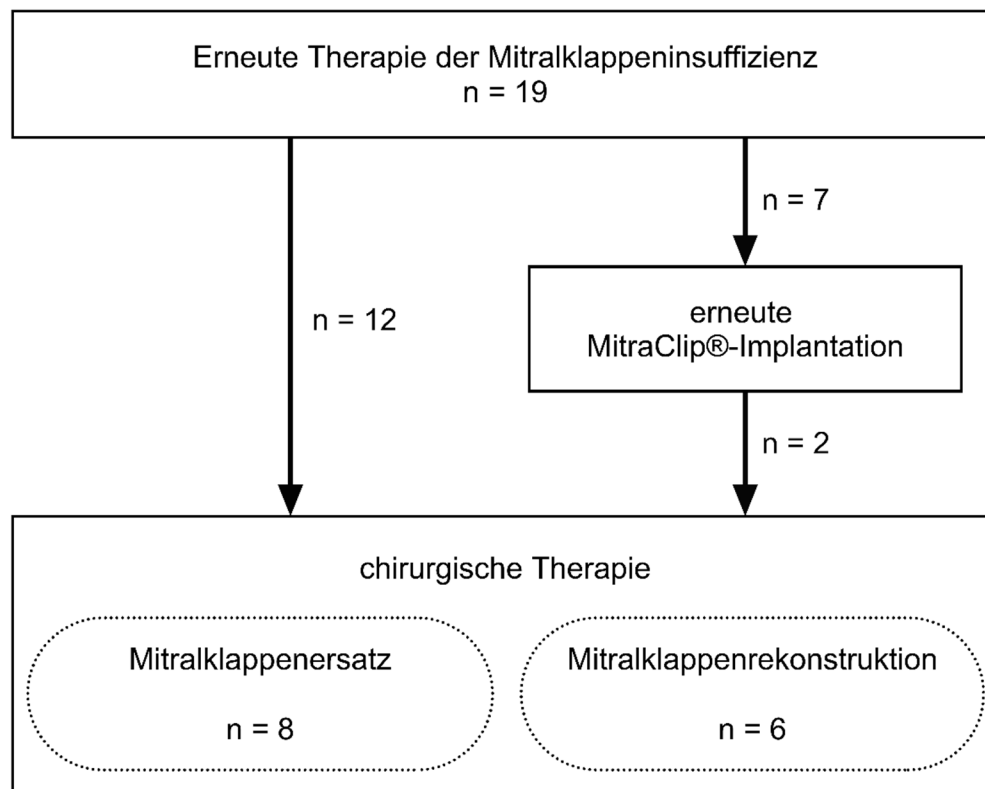


Abbildung 12: Erneute Mitralklappentherapie während des Follow-ups

3.3.2. NYHA-Klassifikation

Verstorbene Patienten und Patienten mit erneuter Therapie der Mitralklappeninsuffizienz wurden bei der Auswertung der NYHA-Klassifikation nicht berücksichtigt. Daher beziehen sich alle Werte im folgenden Text auf eine Gesamtzahl von 68 Patienten.

In dieser Patientengruppe wurde eine Follow-up-Rate von 94 % ($n = 61/68$) nach einem Mindestzeitraum von 3 Jahren nach Intervention erreicht. Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 49 Monaten.

Es zeigte sich eine hoch signifikante Verbesserung ($p < 0.0001$) der Belastbarkeit im Vergleich zu den Ausgangsdaten. Beim Follow-up wiesen 69 % der Patienten ($n = 42/68$) eine NYHA-Klasse \leq II auf (Abbildung 13).

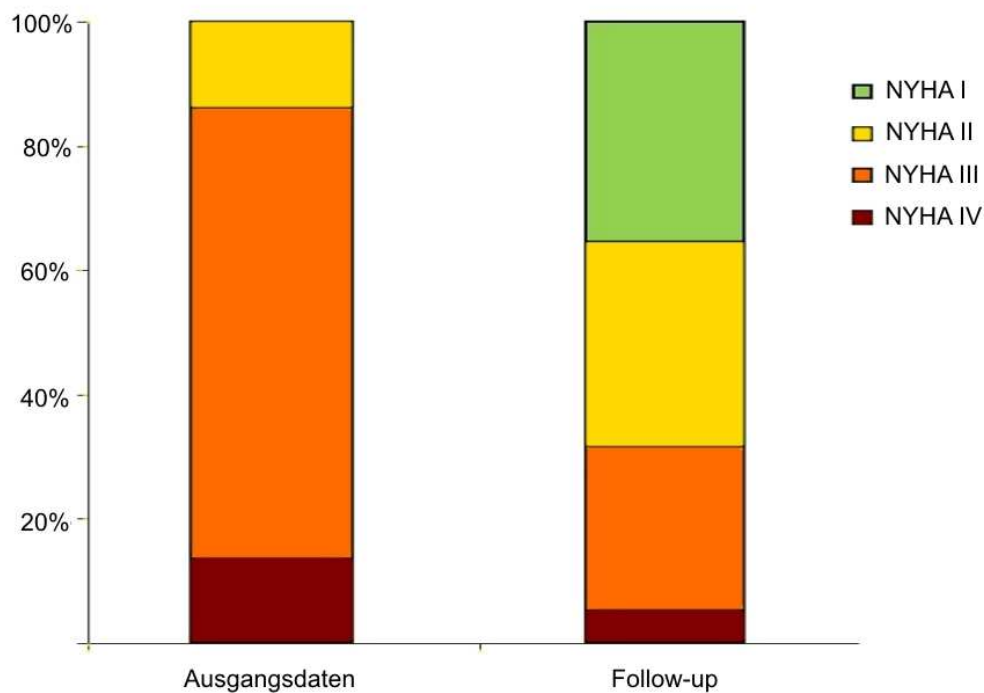


Abbildung 13: NYHA-Klassifikation vor MitraClip®-Implantation und beim Follow-up (modifiziert nach Orban et al. (2017))

3.4. Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach MitraClip®-Implantation

Eine univariate Cox-Regressionsanalyse (Tabelle 10) ergab, dass folgende Faktoren mit der Langzeitmortalität assoziiert sind:

- Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz
- postinterventioneller Grad der Mitralklappeninsuffizienz
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF)
- rechtsventrikuläre Funktion
- Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz
- NYHA-Klassifikation
- periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)
- Apoplex in der Vorgeschichte
- glomeruläre Filtrationsrate (GFR)

Tabelle 10: Univariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität

Parameter	LR Chi ²	HR [95% KI]	p-Wert
Alter* ¹	3.32	1.43 [0.96-2.14]	0.082
männlich, y/n	0.18	1.14 [0.62-2.09]	0.668
BMI* ¹	1.94	0.76 [0.52-1.12]	0.168
Ätiologie der MI, funktionell, y/n	7.62	2.29 [1.27-4.13]	0.006
Grad der MI, präinterventionell* ²	0	0.99 [0.57-1.74]	0.98
NYHA-Klassifikation* ²	9.47	2.38 [1.37-4.13]	0.002
LVEF* ¹	11.87	0.43 [0.26-0.69]	<0.001
RVTG* ¹	0.02	0.97 [0.66-1.44]	0.897
Rechtsventrikuläre Funktion, normal / eingeschränkt	5.28	2.03 [1.12-3.65]	0.019
Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz* ²	8.1	1.57 [1.15-2.14]	0.004
Koronare Herzerkrankung, y/n	2.72	1.65 [0.90-3.01]	0.104
Z.n. Myokardinfarkt, y/n	2.25	1.67 [0.88-3.18]	0.119
Z.n. PCI, y/n	0.85	1.32 [0.73-2.38]	0.355
Vorhofflimmern, y/n	0.07	0.92 [0.50-1.70]	0.795
GFR* ¹	25.54	0.30 [0.18-0.51]	<0.0001
Diabetes mellitus, y/n	0.03	0.94 [0.44-2.02]	0.874
Arterielle Hypertonie, y/n	0.4	1.26 [0.61-2.62]	0.535
COPD, y/n	0.71	1.35 [0.68-2.67]	0.386
Z.n. Herzoperation, y/n	0.69	1.32 [0.69-2.52]	0.398
Periphere arterielle Verschlusskrankheit, y/n	4.22	2.78 [1.17-6.58]	0.02
Z.n. Apoplex, y/n	3.75	2.11 [1.05-4.27]	0.037
Grad der MI, postinterventionell* ²	5.03	1.52[1.05-2.19]	0.025

LR: likelihood Ratio; HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; y/n: Yes/No; BMI: Body-Mass-Index; MI: Mitralklappeninsuffizienz; NYHA: New York Heart Association; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; RVTG: right ventricular tricuspid pressure gradient; Z.n.: Zustand nach; PCI: Percutaneous coronary intervention; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; COPD: chronic obstructive pulmonary disease;

Fett gedruckte Werte entsprechen einem p-Wert von < 0.05

*¹ HR der Differenz zwischen 25. und 75. Perzentile

*² HR pro Erhöhung um ein Grad

Zur Bestimmung von unabhängigen Prädiktoren der Langzeitmortalität, mit der Langzeitmortalität als abhängige Variable, wurde eine multivariate Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Hierfür wurden die oben genannten Faktoren übernommen. Das Alter wurde ebenfalls in die Berechnung einbezogen ($p = 0.082$).

In unserer Analyse sind der postinterventionelle Grad der Mitralklappeninsuffizienz, die präinterventionelle LVEF und GFR Vorhersagewerte für das Langzeitüberleben (Tabelle 11). Im Gegensatz dazu hatten alle anderen Faktoren keinen signifikanten Einfluss.

Tabelle 11: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität

Parameter	HR [95% KI]	p-Wert
LVEF* ¹	0.58 [0.35-0.95]	0.031
Grad der Trikuspidalklappeninsuffizienz* ²	1.26 [0.91-1.76]	0.167
GFR* ¹	0.33 [0.18-0.61]	0.0004
Grad der MI, postinterventionell* ²	1.55 [1.03-2.32]	0.035

HR: Hazard Ratio; KI: Konfidenzintervall; LVEF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; GFR: glomeruläre Filtrationsrate; MI: Mitralklappeninsuffizienz

Fett gedruckte Werte entsprechen einem p-Wert von < 0.05

*¹ HR der Differenz zwischen 25. und 75. Perzentile

*² HR pro Erhöhung um ein Grad

3.5. Prädiktoren für die Langzeitmortalität und eine erneute Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Für den kombinierten Endpunkt Langzeitüberleben und erneute Therapie der Mitralklappeninsuffizienz (erneute MitraClip®-Implantation oder herzchirurgischer Eingriff) wurde eine Cox-Regressionsanalyse durchgeführt. Dabei konnte gezeigt werden, dass der postinterventionelle Grad der Mitralklappeninsuffizienz und die GFR signifikante Prädiktoren darstellen (Tabelle 12).

Tabelle 12: Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten Endpunkt Langzeitmortalität und erneute Therapie der Mitralklappeninsuffizienz

Parameter	HR [95% KI]	p-Wert
GFR* ¹	0.29 [0.16-0.52]	0.016
Grad der MI, postinterventionell* ²	1.99 [1.39-2.84]	0.0002

MI: Mitralklappeninsuffizienz; GFR: glomeruläre Filtrationsrate

Fett gedruckte Werte entsprechen einem p-Wert von < 0.05

*¹ HR der Differenz zwischen 25. und 75. Perzentile

*² HR pro Erhöhung um ein Grad

3.6. Einfluss der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz auf das Langzeitüberleben bei Patienten mit primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Im Gesamtkollektiv konnte durch die MitraClip®-Implantation bei 116 Patienten (92,1 %) die Insuffizienz auf Grad ≤ 2 reduziert werden.

Eine Reduktion auf Grad 1 wurde bei 60 % (n = 45) der primären Mitralklappeninsuffizienz erreicht. Insgesamt wurde die Insuffizienz bei 93 % (n = 70) auf Grad ≤ 2 reduziert.

Im Gegensatz dazu konnte bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz der Grad der Insuffizienz bei 49 % (n = 25) auf Grad 1 und bei 90 % (n = 46) auf Grad ≤ 2 reduziert werden. Dieser Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Die Ergebnisse werden in Tabelle 13 gegenübergestellt.

Tabelle 13: Gegenüberstellung der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Postinterventionelle MI	Primäre MI	Sekundäre MI
1	45 (60%)	25 (49%)
≤ 2	70 (93%)	46 (90%)

MI: Mitralklappeninsuffizienz

Im Gesamtkollektiv hatte der postinterventionelle Grad der Mitralklappeninsuffizienz Einfluss auf das Langzeitüberleben. Dieses Ergebnis

zeigte sich insbesondere bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz. Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz und einer postinterventionellen Reduktion der Insuffizienz auf Grad 1, wiesen, im Gegensatz zu Patienten mit einer postinterventionellen Insuffizienz Grad ≥ 2 , eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit auf (Abbildung 14).

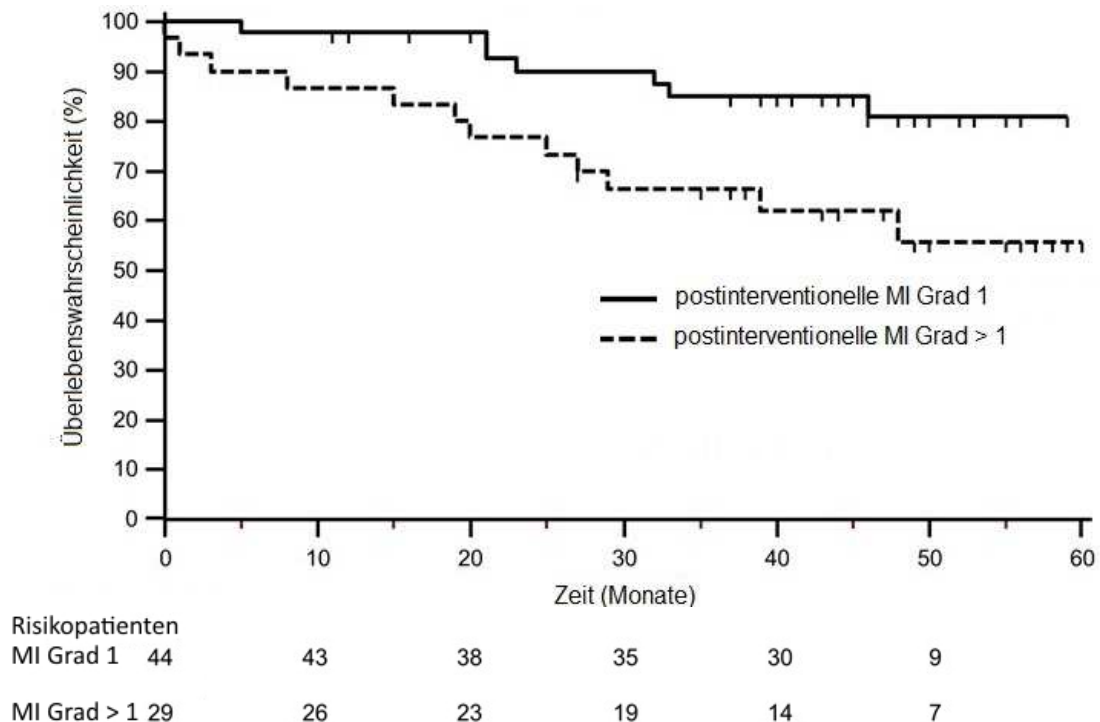


Abbildung 14: Kaplan-Meier-Kurve: Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen postinterventioneller Mitralklappeninsuffizienz (MI) Grad 1 und Mitralklappeninsuffizienz Grad > 1 bei primärer Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Orban et al. (2017))
 $P_{\log rank}=0,02$; HR 2,85; KI [1,13-7,21]

Der Unterschied zwischen einer postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 und Grad > 1 konnte hinsichtlich der sekundären Mitralklappeninsuffizienz nicht nachgewiesen werden (Abbildung 15).

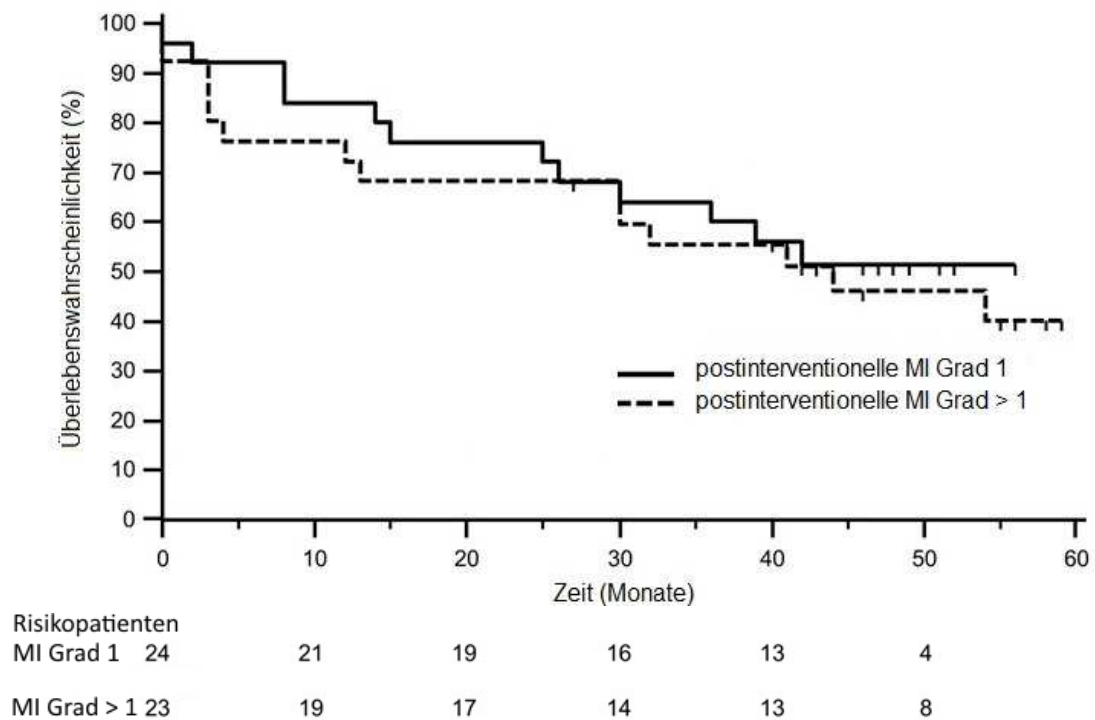


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurve: Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen postinterventioneller Mitralklappeninsuffizienz (MI) Grad 1 und Mitralklappeninsuffizienz Grad > 1 bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (modifiziert nach Orban et al. (2017))

$P_{\log \text{Rank}}=0,67$; HR 1,18; KI [0,55-2,54]

Bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz war jedoch eine Reduktion der Insuffizienz auf Grad 1 oder 2 im Gegensatz zu Grad ≥ 3 signifikant mit einem höheren Langzeitüberleben assoziiert ($p = 0.001$).

3.7. NYHA-Klassifikation bei Patienten mit primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz

Sowohl Patienten mit primärer als auch mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz profitierten hinsichtlich der NYHA-Klasse von dem Eingriff. In beiden Untergruppen waren die Ergebnisse signifikant (primäre Mitralklappeninsuffizienz: $p < 0.001$; sekundäre Mitralklappeninsuffizienz: $p = 0.004$).

Im Detail lässt sich erkennen, dass bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz die NYHA-Klasse in 78 % der Fälle ($n = 31/40$) auf Grad ≤ 2 reduziert werden konnte. Bei der sekundären Mitralklappeninsuffizienz

gelang dies in 52 % der Fälle ($n = 11/21$). Dieser Unterschied war nicht signifikant ($p = 0.502$).

4. Diskussion

Für diese Arbeit wurden die Daten von insgesamt 126 Patienten ausgewertet, bei denen eine MitraClip®-Implantation aufgrund einer höhergradigen Mitralklappeninsuffizienz durchgeführt wurde. Ziel dieser Arbeit war 1.) eine Aussage über die Langzeitergebnisse zu treffen und 2.) unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben zu finden.

Im Wesentlichen können folgende Aussagen getroffen werden:

1. In einem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren nach erfolgter MitraClip®-Implantation kam es zu einer Sterblichkeitsrate von 35,7 %.
2. Es wurde gezeigt, dass das MitraClip®-Verfahren eine klinische Verbesserung überlebender Patienten hinsichtlich der NYHA-Klassifikation bringt, unabhängig von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz.
3. Eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 1 führt im Gegensatz zu einer postinterventionellen Insuffizienz Grad ≥ 2 zu einem signifikant besseren Outcome hinsichtlich der Langzeitmortalität und dem kombinierten Endpunkt Langzeitmortalität und erneute Therapie bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz.
4. Die LVEF und GFR stellen weitere unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach MitraClip®-Implantation dar.

4.1. Diskussion der Mortalität und klinischen Ergebnisse

Die EVEREST II Studie (Feldman et al., 2015) lieferte bereits 5-Jahres-Daten über den Langzeitverlauf. Lediglich 60,3 % unserer Patienten erfüllten die Einschlusskriterien der EVEREST Studie. Die Patienten in der EVEREST Studie waren primär operabel und jünger (Durchschnittsalter 72,4 Jahre in dieser Arbeit und 67,0 Jahre in der EVEREST II Studie). Dies muss auch im Hinblick auf die Mortalitätsrate und die Klinik berücksichtigt werden. In der EVEREST II Studie lag die 5-Jahres-Mortalitätsrate bei 20,8 %, in dieser Studie bei 35,7 %. Die NYHA-Klasse konnte in der EVEREST II Studie in 91,4 % auf \leq II reduziert werden, im Gegensatz zu 69 % in der vorliegenden Arbeit.

Hervorzuheben sind die Ergebnisse bezüglich einer erneuten Therapie der Mitralklappeninsuffizienz. In der EVEREST II Studie mussten 27,9 % der Patienten einer erneuten Therapie unterzogen werden. Dies ist deutlich mehr als in dieser Studie (11,1 %). Eine mögliche Erklärung könnte eine mittlerweile größere Erfahrung im Umgang mit dem System sein. Bereits mehrere Arbeiten haben diesen Zusammenhang beschrieben (Baldus et al., 2012; Schillinger et al., 2011). Langzeitdaten aus dem klinischen Alltag anhand von Studien liegen bis dato in der Literatur nicht vor.

4.2. Einfluss der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz auf das Langzeitüberleben

4.2.1. Primäre Mitralklappeninsuffizienz

In dieser Arbeit konnte bei Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz gezeigt werden, dass eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 1 signifikant mit einem höheren Langzeitüberleben assoziiert ist. Bereits in anderen Studien wurde ein Zusammenhang zwischen einer residualen Insuffizienz nach einem operativen Eingriff und einer höheren Mortalität festgestellt. Dies ist die erste Studie, die sowohl inoperable Patienten einschloss als auch einen Beobachtungszeitraum bis zu 5 Jahre berücksichtigte.

Mohty et al. (2001) zeigten in ihrer Arbeit, dass das Risiko für eine erneute Operation der Mitralklappe bei einer weiterbestehenden Mitralklappeninsuffizienz nach einer chirurgischen Klappenrekonstruktion höher als bei einer kompletten Elimination der Insuffizienz ist. In dieser Studie wurde jedoch nicht der Zusammenhang zwischen einer residualen Mitralklappeninsuffizienz und dem Langzeitüberleben untersucht. Bozdog-Turan et al. (2014) zeigten, dass eine residuale Mitralklappeninsuffizienz nach Intervention der stärkste Prädiktor für das 12-Monats-Überleben ist. Hierbei wurde jedoch nicht zwischen einer Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 oder 2 unterschieden. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Sürder et al. (2013) überein. In einem Beobachtungszeitraum von 12 Monaten wurde eine postinterventionelle Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 im Gegensatz zu Grad ≥ 2 als Prädiktor für das Überleben bestimmt. Auch in

dieser Studie wurde nicht zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz unterschieden.

Die Studie mit dem längsten Follow-up von 2 Jahren zeigte ebenfalls einen Zusammenhang zwischen einer residualen Mitralklappeninsuffizienz ≥ 2 und einer erhöhten Mortalität anhand von 74 Patienten aus dem MitraSWISS Register (Toggweiler et al., 2014). Die Auswirkung auf das Langzeitüberleben wurde noch nicht untersucht.

Eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad ≤ 2 wird generell als erfolgreiche Intervention betrachtet. Die Ergebnisse dieser Arbeit und der oben genannten Studien werfen jedoch die Frage auf, ob eine Reduktion der primären Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 2 ausreichend ist oder eine strengere Zielsetzung erforderlich ist. Hierbei muss jedoch in Betracht gezogen werden, dass eine konsequente Reduktion auf Grad ≤ 1 auch eine höhere Gefahr für eine postinterventionelle Mitralklappenstenose mit sich bringt.

Ergebnisse aus dieser Arbeit legen die Annahme nahe, dass eine Intervention die Langzeitmortalität von Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz, die als inoperabel eingestuft wurden, verringern könnte. Die Langzeitmortalität nach einer erfolgreichen MitraClip®-Implantation (postinterventionelle Mitralklappeninsuffizienz Grad ≤ 2) lag bei 33,6 % ($n = 39/116$). Damit ist die Langzeitmortalität nach nicht erfolgreicher Prozedur etwa doppelt so hoch (60 %). Die Patientenzahl in dieser Gruppe war jedoch sehr gering ($n = 10$), weshalb anhand dieser Daten keine eindeutigen Aussagen über die Effektivität des MitraClip®-Systems, hinsichtlich des Langzeitüberlebens, getroffen werden können.

Auch andere Arbeiten zeigen ähnliche Ergebnisse. Swaans et al. (2014) verglichen Ergebnisse der interventionellen Therapie mittels MitraClip®-Verfahren mit einer konservativen und chirurgischen Therapie. Hierbei zeigten die konservativ und chirurgisch therapierten Patienten eine ähnliche Überlebensrate nach ein, zwei und drei Jahren. Die rein konservativ therapierte Gruppe wies jedoch eine deutlich erniedrigte Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Velazquez et al. (2015) bestätigten diese Aussage anhand ihrer Daten und konnten eine mögliche Überlegenheit des MitraClip®-Verfahrens gegenüber einer

medikamentösen Therapie nachweisen. In beiden Arbeiten wurde jedoch nicht zwischen einer primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz unterschieden. Zudem stellen diese Studien retrospektive Auswertungen historischer Patientengruppen dar.

4.2.2. Sekundäre Mitralklappeninsuffizienz

Betrachtet man Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, konnte kein Vorteil zwischen einer postinterventionellen Insuffizienz Grad 1 und Insuffizienz Grad ≥ 2 bezüglich des Langzeitüberlebens festgestellt werden. Eine Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz auf Grad ≤ 2 in dieser Gruppe war jedoch mit einer besseren Langzeitprognose als eine Reduktion auf Grad ≥ 3 assoziiert. Außerdem profitierten Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, hinsichtlich der NYHA-Klassifikation, klinisch von der Intervention.

Crabtree et al. (2008) zeigten anhand von 257 Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, dass eine residuale Insuffizienz Grad 3 und 4 nach operativem Klappenersatz mit einem schlechteren Langzeitüberleben, im Vergleich zu einem postoperativen Grad 1 oder 2, assoziiert ist.

Eine zu strenge Reduktion der sekundären Mitralklappeninsuffizienz, eventuell durch Platzierung mehrerer Clips, könnte jedoch, aufgrund einer raschen Erhöhung der Nachlast, zu einer weiteren Verschlechterung der LVEF führen (Toggweiler et al., 2014). Zusätzlich kommt es zu einer Verringerung der Mitralklappenöffnungsfläche und einer daraus resultierenden Erhöhung des linksatrialen Drucks. Dadurch kann es bei leichter körperlicher Anstrengung oder bei einer Tachykardie zu einer Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit des Patienten kommen (Orban et al., 2014; Ross, 1985; Zile, Gaasch, & Levine, 1985). Eine Reduktion der sekundären Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 2 könnte eine Kompromisslösung sein, um einerseits eine klinische Verbesserung zu erreichen, andererseits ein akutes linksventrikuläres Versagen zu verhindern. In Bezug auf die oben genannten Studien, stellt sich die Frage, ob eine Unterscheidung der primären und sekundären Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich des Interventionszieles in Betracht gezogen werden sollte.

Chiarito et al. (2017) zeigten in einer Metaanalyse von neun Arbeiten und insgesamt 2615 Patienten, dass kein signifikanter Unterschied zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich der 1-Jahres-Mortalität, vorliegt (primär: 14 %; sekundär: 18 %). Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz waren jedoch mit einem Durchschnittsalter von 78 Jahren älter als Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz (73 Jahre). Dies könnte durch die gehäuften Nebenerkrankungen und die signifikant erniedrigte linksventrikuläre Funktion der Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz ausgeglichen werden. Auch in der vorliegenden Arbeit waren Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz insgesamt in einem schlechteren Gesundheitszustand. Sie wiesen eine schlechtere links- und rechtsventrikuläre Funktion auf, erlitten öfter einen Myokardinfarkt, mussten sich öfter einem herzchirurgischen Eingriff unterziehen lassen und wiesen eine schlechtere GFR im Vergleich zu Patienten mit primärer Mitralklappeninsuffizienz auf.

In der COAPT-Studien (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*) (Stone et al., 2018) erhielten Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz, über einen Zeitraum von 12 Monaten, entweder eine konservative Therapie oder Klappenrekonstruktion mittels MitraClip®-Verfahren und zusätzlich eine konservative Therapie. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Intervention und der alleinigen medikamentösen Therapie hinsichtlich der Hospitalisierungsrate innerhalb von zwei Jahren. In der Gruppe der lediglich medikamentös behandelten Patienten erfolgte in 67,9% der Fälle eine stationäre Einweisung. Im Gegenzug dazu erfolgte dies nur bei 35,8 % der Patienten in der interventionellen Gruppe ($p < 0.001$). Ähnliche Ergebnisse zeigte der sekundäre Endpunkt Gesamtmortalität nach zwei Jahren. Nach MitraClip®-Intervention verstarben in diesem Zeitraum 29,1% der Patienten, gegenüber 46,1% in der Kontrollgruppe.

Im Gegensatz hierzu konnten Obadia et al. (2018) keinen signifikanten Unterschied zwischen einer rein medikamentösen Therapie und einer zusätzlichen Intervention feststellen. In einem Zeitraum von einem Jahr nach Intervention verstarben 83 von 152 Patienten (54,6 %) oder wurden stationär

behandelt. In der Kontrollgruppe erfolgte dies in 51,3 % der Fälle ($n = 18 / 152$) ($p = 0.53$).

4.3. Einfluss der linksventrikulären Ejektionsfraktion und der glomerulären Filtrationsrate auf das Langzeitüberleben

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die LVEF und die GFR unabhängige Prädiktoren für das Langzeitüberleben darstellen. In den 5-Jahres-Ergebnissen der EVEREST II Studie wurden bereits Prädiktoren für das Langzeitüberleben definiert (Feldman et al., 2015). Dabei wurden jedoch die Daten aller Studienpatienten (interventionell und chirurgisch therapierte Patienten) berücksichtigt und nicht ausschließlich Patienten nach interventioneller Mitralklappenrekonstruktion, wie in der vorliegenden Arbeit.

Der Einfluss der LVEF auf die Mortalität wurde bereits in mehreren Studien nachgewiesen. Die Follow-up-Zeiten waren jedoch in diesen Studien kürzer als in dieser Arbeit.

Pocock et al. (2006) zeigten in ihrer Studie, dass die LVEF bei Patienten mit Herzinsuffizienz einen signifikanten Mortalitätsprädiktor darstellt. Bei einer LVEF von $< 45 \%$ führte eine Reduktion um je 5% zu einer 15%igen Erhöhung des Mortalitätsrisikos.

Puls et al. (2016) konnten bereits unabhängige Prädiktoren für die 1-Jahres-Mortalität eruieren. Für diese Studie wurden die Daten von 828 Patienten aus dem TRAMI-Register (*Transcatheter Mitral Valve Interventions Register*) analysiert. Eine LVEF $< 30 \%$ war signifikant mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert. Auch die Daten von Orban et al. (2015) stimmen mit diesen Ergebnissen überein. Patienten mit einer LVEF $\leq 25 \%$ wiesen, in einem Zeitraum von einem Jahr, das schlechteste Langzeitüberleben auf.

Des Weiteren konnte die GFR als unabhängiger Prädiktor für das Langzeitüberleben identifiziert werden.

Bereits mehrere Studien haben einen Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und der Mortalität bei Herzinsuffizienz und

anderen kardiovaskulären Erkrankungen festgestellt (Damman et al., 2014; Hallan et al., 2007). Diese Ergebnisse bezogen sich jedoch nicht auf Patienten mit Mitralklappeninsuffizienz und einer Therapie mittels MitraClip®.

Zwei Studien mit Patientendaten aus dem deutschen TRAMI-Register konnten den Einfluss der Nierenfunktion auf die Mortalität nach MitraClip®-Prozedur nachweisen. Schueler et al. (2016) zeigten anhand von 778 Patienten, dass eine GFR < 30 ml/min mit einem signifikant schlechteren Outcome assoziiert ist. Dies bezog sich auf die akuten Ergebnisse nach MitraClip®-Implantation, die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes sowie die 30-Tage-Mortalität. Langzeitdaten liegen jedoch nicht vor. Auch Puls et al. (2016) konnten diese Ergebnisse bestätigen. Eine Nierenfunktionseinschränkung, definiert als ein Serum Kreatinin > 1,5 mg/dl, gilt als ein signifikanter Prädiktor für die 1-Jahres-Mortalität.

Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Nierenfunktion für die Indikationsstellung einer MitraClip®-Therapie berücksichtigt werden.

4.4. Limitationen dieser Arbeit

Für diese Arbeit wurden die Daten von 126 Patienten gesammelt und ausgewertet. Dies ist eine relativ kleine Kohorte, jedoch stellt diese Arbeit die größte bisher durchgeführte Studie zur Ermittlung von Prädiktoren für das Langzeitüberleben außerhalb prospektiv klinischer Studien dar.

Eine weitere Limitation ist die Ermittlung der NYHA-Klassifikation, die aufgrund von Begleiterkrankungen und subjektiv unterschiedlicher Symptomwahrnehmung verfälscht werden kann.

Des Weiteren war es nicht möglich alle Kontrolluntersuchungen im Deutschen Herzzentrum an der Technischen Universität München und im Universitätsklinikum der Ludwig-Maximilians-Universität durchzuführen. Die echokardiographischen Kontrollen wurden in diesen Fällen bei niedergelassenen Kardiologen oder in anderen Kliniken durchgeführt. Schwankungen in der Messgenauigkeit aufgrund von verschiedenen Ultraschallgeräten und der Erfahrung des Untersuchers sind daher nicht auszuschließen.

Von dieser Arbeit wurden 11 Patienten ausgeschlossen, bei denen keine MitraClip®-Implantation durchgeführt werden konnte. Auch unter Einschluss dieser Patienten in diese Studie würde sich keine Veränderung hinsichtlich der Signifikanz der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz und der GFR auf das Langzeitüberleben zeigen.

5. Zusammenfassung

Die Mitralklappeninsuffizienz zählt zu den häufigsten strukturellen Herzerkrankungen. Die chirurgische Therapie stellt den Goldstandard bei symptomatischen Patienten dar, ist jedoch für viele Patienten aufgrund eines erhöhten Operationsrisikos keine reale Behandlungsoption. Für diese Patienten hat sich in den letzten Jahren das MitraClip®-System als eine Therapiemöglichkeit entwickelt. Hierbei werden die beiden Segelenden des vorderen und hinteren Mitralklappensegels mittels eines Clips miteinander verbunden und somit die chirurgische Technik der Alfieri-Naht nachgeahmt.

In der EVEREST II Studie (*Endovascular Valve Edge-to-Edge repair Study II*) (Feldman et al., 2011) kam es durch die chirurgische Therapie zu einer effektiveren Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zur interventionellen Therapie. Hinsichtlich der Mortalitätsraten und klinischen Symptomatik waren jedoch beide Therapieoptionen vergleichbar. Die 5-Jahres-Ergebnisse dieser Studie (Feldman et al., 2015) zeigten keinen Unterschied der Mortalität zwischen einer minimalinvasiven und chirurgischen Therapie. Alle Patienten dieser Studien waren jedoch primär operabel. Langzeitdaten nicht operabler Risikopatienten aus dem klinischen Alltag lagen noch nicht vor. Außerdem ist nicht geklärt, für welche Patienten dieses Verfahren die optimale Therapie darstellt.

Ziel dieser Arbeit war es daher einerseits eine Aussage über das Langzeitüberleben und die klinische Verbesserung zu treffen, andererseits Prädiktoren zu finden, die mit einem signifikant besseren Outcome assoziiert sind. Hierfür wurde eine Langzeitbeobachtung bis zu 5 Jahren von 126 Patienten, die von 2009 bis 2011 in der Medizinischen Klinik und Poliklinik I der Ludwig-Maximilians-Universität München und im Deutschen Herzzentrum an der Technischen Universität München, aufgrund einer hochgradigen symptomatischen Mitralklappeninsuffizienz, mittels MitraClip® behandelt wurden, ausgewertet.

Es konnte gezeigt werden, dass alle überlebenden Patienten klinisch hinsichtlich der NYHA-Klasse, unabhängig von der Ätiologie der Mitralklappeninsuffizienz, von einer MitraClip®-Implantation profitierten. Außerdem gibt es Hinweise, dass

eine interventionelle Therapie der primären Mitralklappeninsuffizienz zu einem besseren Outcome, im Vergleich zu einer reinen konservativen Therapie, führt. In der COAPT-Studie (*Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation*) konnte ein signifikanter Überlebensvorteil nach MitraClip®-Implantation bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz im Vergleich zu rein konservativer Therapie gezeigt werden (Stone et al., 2018). Dieser Unterschied konnte in der MITRA-FR-Studie nicht bestätigt werden (Obadia et al., 2018). Die Ergebnisse weiterer Studien müssen abgewartet werden.

Patienten mit einer primären Mitralklappeninsuffizienz und einer postinterventionellen Insuffizienz Grad 1 wiesen eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit als Patienten mit einer postinterventionellen Insuffizienz Grad ≥ 2 auf. Dies konnte bei Patienten mit sekundärer Mitralklappeninsuffizienz nicht gezeigt werden. Diese Ergebnisse werfen die Frage auf, ob eine Unterscheidung zwischen primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz hinsichtlich des Interventionszieles erfolgen sollte. Eine möglichst konsequente Reduktion der primären Mitralklappeninsuffizienz auf Grad 1 scheint sinnvoll zu sein.

Außerdem stellten die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und die glomeruläre Filtrationsrate unabhängige Prädiktoren für die Langzeitmortalität dar. Diese Ergebnisse können bei der Indikationsstellung und der Wahl der am besten geeigneten Therapie herangezogen werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass eine interventionelle Mitralklappenreparatur mittels MitraClip®-Verfahren eine Therapiemöglichkeit für Risikopatienten mit hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz darstellt, um Symptome zu reduzieren, die körperliche Belastbarkeit zu verbessern und möglicherweise eine Verbesserung des Langzeitüberlebens herbeizuführen. Die vorliegende Arbeit liefert erste Hinweise, dass eine residuale Mitralklappeninsuffizienz nach Intervention einen Einfluss auf das Langzeitüberleben hat. Hierzu müssen noch weitere, insbesondere randomisierte und prospektive Studien abgewartet werden, um diesen Zusammenhang zu bestätigen.

6. Anhang

Patient-related factors			Cardiac-related factors		
Age (years)	0	0	Unstable angina ⁶	No ▾	0
Gender	Select ▾	0	LV function	Select ▾	0
Chronic pulmonary disease ¹	No ▾	0	Recent MI ⁷	No ▾	0
Extracardiac arteriopathy ²	No ▾	0	Pulmonary hypertension ⁸	No ▾	0
Neurological dysfunction ³	No ▾	0	Operation-related factors		
Previous Cardiac Surgery	No ▾	0	Emergency ⁹	No ▾	0
Creatinine > 200 µmol/ L	No ▾	0	Other than isolated CABG	No ▾	0
Active endocarditis ⁴	No ▾	0	Surgery on thoracic aorta	No ▾	0
Critical preoperative state ⁵	No ▾	0	Post infarct septal rupture	No ▾	0
<div> <div>Logistic ▾</div> <div>0</div> </div> <div> EuroSCORE <small>Note: Logistic is now default calculator</small> </div> <div> <div>Calculate</div> <div>Clear</div> </div>					

Abbildung 16: Logistischer EuroSCORE (EuroSCORE interactive calculator, 2018)

Patient related factors			Cardiac related factors		
Age ¹ (years)	0		NYHA	select ▾	0
Gender	select ▾		CCS class 4 angina ⁸	no ▾	0
Renal impairment ² <small>See calculator below for creatinine clearance</small>	normal (CC >85ml/min) ▾		LV function	select ▾	0
Extracardiac arteriopathy ³	no ▾		Recent MI ⁹	no ▾	0
Poor mobility ⁴	no ▾		Pulmonary hypertension ¹⁰	no ▾	0
Previous cardiac surgery	no ▾		Operation related factors		
Chronic lung disease ⁵	no ▾		Urgency ¹¹	elective ▾	0
Active endocarditis ⁶	no ▾		Weight of the intervention ¹²	isolated CABG ▾	0
Critical preoperative state ⁷	no ▾		Surgery on thoracic aorta	no ▾	0
Diabetes on insulin	no ▾				
EuroSCORE II ▾ EuroSCORE II <small>Note: This is the 2011 EuroSCORE II</small>			0		
<div>Calculate</div> <div>Clear</div>					

Abbildung 17: EuroSCORE II (EuroSCORE interactive calculator, 2018)

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Anatomie der Mitralklappe	2
Abbildung 2	Segmenteinteilung der Mitralklappe	3
Abbildung 3	Morphologische Klassifikation der Mitralklappeninsuffizienz	5
Abbildung 4	Therapie der hochgradigen primären Mitralklappeninsuffizienz	10
Abbildung 5	Therapie der hochgradigen sekundären Mitralklappeninsuffizienz	13
Abbildung 6	Implantation des Carillon® Mitral Contour System®	16
Abbildung 7	Chirurgische Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	18
Abbildung 8	MitraClip® System mit den Hauptelementen a) Steerable Guide Catheder b) Clip Delivery System c) MitraClip® Device	19
Abbildung 9	MitraClip® Device	20
Abbildung 10	Anatomische Voraussetzungen für eine erfolgreiche MitraClip®-Implantation	22
Abbildung 11	Kaplan-Meier-Kurve: Langzeitüberleben nach MitraClip®-Implantation	36
Abbildung 12	Erneute Mitralklappentherapie während des Follow-ups	37
Abbildung 13	NYHA-Klassifikation vor MitraClip®-Implantation und beim Follow-up	38
Abbildung 14	Kaplan-Meier-Kurve: Unterschiede der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen postinterventioneller Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 und Mitralklappeninsuffizienz Grad > 1 bei primärer Mitralklappeninsuffizienz	42
Abbildung 15	Kaplan-Meier-Kurve: Unterschied der Überlebenswahrscheinlichkeit zwischen postinterventioneller Mitralklappeninsuffizienz Grad 1 und Mitralklappeninsuffizienz Grad > 1 bei sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	43
Abbildung 16	Logistischer EuroSCORE	55
Abbildung 17	EuroSCORE II	56

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ursachen und Mechanismen der Mitralklappeninsuffizienz	5
Tabelle 2	Echokardiographische Parameter zur Bestimmung des Schweregrades der Mitralklappeninsuffizienz	8
Tabelle 3	Definition Empfehlungsklasse	9
Tabelle 4	Definition Evidenzgrad	9
Tabelle 5	Ein- und Ausschlusskriterien der EVEREST I Studie	23
Tabelle 6	logistischer EuroSCORE	27
Tabelle 7	NYHA-Klassifikation	29
Tabelle 8	Ausgangsdaten aller 126 Patienten	33
Tabelle 9	Gegenüberstellung der Anzahl implantierter Clips bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	35
Tabelle 10	Univariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität	39
Tabelle 11	Multivariate Cox-Regressionsanalyse für die Langzeitmortalität	40
Tabelle 12	Multivariate Cox-Regressionsanalyse für den kombinierten Endpunkt Langzeitmortalität und erneute Therapie der Mitralklappeninsuffizienz	41
Tabelle 13	Gegenüberstellung der postinterventionellen Mitralklappeninsuffizienz bei primärer und sekundärer Mitralklappeninsuffizienz	41

9. Literaturverzeichnis

- Abbott Vascular. (2015). MitraClip Percutaneous Mitral Valve Repair System. abgerufen am 02.11.2015. von <http://www.abbottvascular.com/int/products/structural-heart/mitraclip.html>
- Alfieri, O., Maisano, F., De Bonis, M., Stefano, P. L., Torracca, L., Oppizzi, M., & La Canna, G. (2001). The double-orifice technique in mitral valve repair: a simple solution for complex problems. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 122(4), 674-681. doi:10.1067/mtc.2001.117277
- Baldus, S., Schillinger, W., Franzen, O., Bekerredjian, R., Sievert, H., Schofer, J., . . . German Transcatheter Mitral Valve Interventions, i. (2012). MitraClip therapy in daily clinical practice: initial results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail*, 14(9), 1050-1055. doi:10.1093/eurjhf/hfs079
- Baumgartner, H., Falk, V., Bax, J. J., De Bonis, M., Hamm, C., Holm, P. J., . . . Group, E. S. C. S. D. (2017). 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J*, 38(36), 2739-2791. doi:10.1093/eurheartj/ehx391
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1998). Survival probabilities (the Kaplan-Meier method). *BMJ*, 317(7172), 1572.
- Boekstegers, P., Hausleiter, J., Baldus, S., von Bardeleben, R., Beucher, H., Butter, C., . . . Kuck, K. (2013). Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*, 7(2), 91-104.
- Bozdog-Turan, I., Paranskaya, L., Birkemeyer, R., Turan, R. G., Kische, S., Akin, I., . . . Ince, H. (2014). Percutaneous mitral repair with the MitraClip system in patients with mild-to-moderate and severe heart failure: a single-centre experience. *Cardiovasc Ther*, 32(2), 66-73. doi:10.1111/1755-5922.12058
- Braun, D., Orban, M., Tittus, J., Nabauer, M., Hagl, C., Massberg, S., & Hausleiter, J. (2013). [Interventional Mitral valve repair with the MitraClip(R) procedure. Patient selection criteria]. *Herz*, 38(5), 467-473. doi:10.1007/s00059-013-3857-4
- Buck, T., Breithardt, O.-A., Faber, L., Fehske, W., Flachskampf, F. A., Franke, A., . . . Nixdorff, U. (2009). Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clinical Research in Cardiology Supplements*, 4(1), 1-2. doi:10.1007/s11789-009-0074-z
- Carpentier, A. (1983). Cardiac valve surgery--the "French correction". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 86(3), 323-337.
- Carpentier, A., Adams, D. H., & Filsoufi, F. (2011). *Carpentier's Reconstructive Valve Surgery E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Castillo, J. G., Solis, J., Gonzalez-Pinto, A., & Adams, D. H. (2011). [Surgical echocardiography of the mitral valve]. *Rev Esp Cardiol*, 64(12), 1169-1181. doi:10.1016/j.recesp.2011.06.025
- Chiarito, M., Pagnesi, M., Martino, E. A., Pigghi, M., Scotti, A., Biondi-Zoccai, G., . . . Godino, C. (2017). Outcome after percutaneous edge-to-edge mitral repair for functional and degenerative mitral regurgitation: a systematic review and meta-analysis. *Heart*. doi:10.1136/heartjnl-2017-311412
- Cleland, J. G., Daubert, J. C., Erdmann, E., Freemantle, N., Gras, D., Kappenberger, L., . . . Cardiac Resynchronization-Heart Failure Study, I.

- (2005). The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med*, 352(15), 1539-1549. doi:10.1056/NEJMoa050496
- Crabtree, T. D., Bailey, M. S., Moon, M. R., Munfakh, N., Pasque, M. K., Lawton, J. S., . . . Damiano, R. J., Jr. (2008). Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg*, 85(5), 1537-1542; discussion 1542-1533. doi:10.1016/j.athoracsur.2008.01.079
- D'Ascenzo, F., Moretti, C., Marra, W. G., Montefusco, A., Omede, P., Taha, S., . . . Gaita, F. (2015). Meta-analysis of the usefulness of Mitraclip in patients with functional mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 116(2), 325-331. doi:10.1016/j.amjcard.2015.04.025
- Damman, K., Valente, M. A., Voors, A. A., O'Connor, C. M., van Veldhuisen, D. J., & Hillege, H. L. (2014). Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J*, 35(7), 455-469. doi:10.1093/eurheartj/ehv386
- David, T. E., Ivanov, J., Armstrong, S., Christie, D., & Rakowski, H. (2005). A comparison of outcomes of mitral valve repair for degenerative disease with posterior, anterior, and bileaflet prolapse. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 130(5), 1242-1249. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.06.046
- De Bonis, M., Al-Attar, N., Antunes, M., Borger, M., Casselman, F., Falk, V., . . . Prendergast, B. (2015). Surgical and interventional management of mitral valve regurgitation: a position statement from the European Society of Cardiology Working Groups on Cardiovascular Surgery and Valvular Heart Disease. *Eur Heart J*. doi:10.1093/eurheartj/ehv322
- Detaint, D., Messika-Zeitoun, D., Avierinos, J. F., Scott, C., Chen, H., Burnett, J. C., Jr., & Enriquez-Sarano, M. (2005). B-type natriuretic peptide in organic mitral regurgitation: determinants and impact on outcome. *Circulation*, 111(18), 2391-2397. doi:10.1161/01.CIR.0000164269.80908.9D
- Enriquez-Sarano, M., Akins, C. W., & Vahanian, A. (2009). Mitral regurgitation. *Lancet*, 373(9672), 1382-1394. doi:10.1016/S0140-6736(09)60692-9
- Enriquez-Sarano, M., & Sundt, T. M., 3rd. (2010). Early surgery is recommended for mitral regurgitation. *Circulation*, 121(6), 804-811; discussion 812. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.868083
- Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Ellenbogen, K. A., Estes, N. A., 3rd, Freedman, R. A., Gettes, L. S., . . . Heart Rhythm, S. (2013). 2012 ACCF/AHA/HRS focused update incorporated into the ACCF/AHA/HRS 2008 guidelines for device-based therapy of cardiac rhythm abnormalities: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, 61(3), e6-75. doi:10.1016/j.jacc.2012.11.007
- EuroSCORE interactive calculator. (2018). EuroSCORE. abgerufen am 18.01.2018. von www.euroscore.org
- Fässler, C., Herzog, B. A., Tanner, F. C., Kaufmann, P. A., & Biaggi, P. (2014). Differentielle Bildgebung bei der Beurteilung der Mitralinsuffizienz. *Cardiovascular Medicine*, 17(04), 101-114.
- Fattouch, K., Guccione, F., Sampognaro, R., Panzarella, G., Corrado, E., Navarra, E., . . . Ruvolo, G. (2009). POINT: Efficacy of adding mitral

- valve restrictive annuloplasty to coronary artery bypass grafting in patients with moderate ischemic mitral valve regurgitation: a randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 138(2), 278-285.
doi:10.1016/j.jtcvs.2008.11.010
- Fattouch, K., Sampognaro, R., Speziale, G., Salardino, M., Novo, G., Caruso, M., . . . Ruvoilo, G. (2010). Impact of moderate ischemic mitral regurgitation after isolated coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 90(4), 1187-1194. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.03.103
- Feldman, T., & Cilingiroglu, M. (2011). Percutaneous leaflet repair and annuloplasty for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 57(5), 529-537. doi:10.1016/j.jacc.2010.10.012
- Feldman, T., Foster, E., Glower, D. D., Kar, S., Rinaldi, M. J., Fail, P. S., . . . Investigators, E. I. (2011). Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med*, 364(15), 1395-1406. doi:10.1056/NEJMoa1009355
- Feldman, T., Kar, S., Elmariah, S., Smart, S. C., Trento, A., Siegel, R. J., . . . Investigators, E. I. (2015). Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol*, 66(25), 2844-2854. doi:10.1016/j.jacc.2015.10.018
- Feldman, T., Kar, S., Rinaldi, M., Fail, P., Hermiller, J., Smalling, R., . . . Investigators, E. (2009). Percutaneous mitral repair with the MitraClip system: safety and midterm durability in the initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) cohort. *J Am Coll Cardiol*, 54(8), 686-694. doi:10.1016/j.jacc.2009.03.077
- Feldman, T., & Young, A. (2014). Percutaneous approaches to valve repair for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 63(20), 2057-2068. doi:10.1016/j.jacc.2014.01.039
- Frerker, C., Schmidt, T., Kreidel, F., Schluter, M., & Kuck, K. H. (2015). [Mitral valve interventions: Where do we stand?]. *Herz*, 40(5), 752-758. doi:10.1007/s00059-015-4330-3
- Giannini, C., Fiorelli, F., De Carlo, M., Guarracino, F., Faggioni, M., Giordano, P., . . . Petronio, A. S. (2016). Comparison of Percutaneous Mitral Valve Repair Versus Conservative Treatment in Severe Functional Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol*, 117(2), 271-277. doi:10.1016/j.amjcard.2015.10.044
- Gillam, L. D., & Schwartz, A. (2010). Primum non nocere: the case for watchful waiting in asymptomatic "severe" degenerative mitral regurgitation. *Circulation*, 121(6), 813-821; discussion 821. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.868109
- Goel, S. S., Bajaj, N., Aggarwal, B., Gupta, S., Poddar, K. L., Ige, M., . . . Kapadia, S. R. (2014). Prevalence and outcomes of unoperated patients with severe symptomatic mitral regurgitation and heart failure: comprehensive analysis to determine the potential role of MitraClip for this unmet need. *J Am Coll Cardiol*, 63(2), 185-186. doi:10.1016/j.jacc.2013.08.723
- Gogbashian, A., Sedrakyan, A., & Treasure, T. (2004). EuroSCORE: a systematic review of international performance. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(5), 695-700. doi:10.1016/j.ejcts.2004.02.022
- Gross, L., & Kugel, M. A. (1931). Topographic Anatomy and Histology of the Valves in the Human Heart. *Am J Pathol*, 7(5), 445-474 447.

- Gummert, J. F., Funkat, A., Beckmann, A., Schiller, W., Hekmat, K., Ernst, M., & Beyersdorf, F. (2010). Cardiac surgery in Germany during 2009. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*, 58(7), 379-386. doi:10.1055/s-0030-1250294
- Hallan, S., Astor, B., Romundstad, S., Aasarod, K., Kvenild, K., & Coresh, J. (2007). Association of kidney function and albuminuria with cardiovascular mortality in older vs younger individuals: The HUNT II Study. *Arch Intern Med*, 167(22), 2490-2496. doi:10.1001/archinte.167.22.2490
- Hamadab, S., Gotschy, A., Kozerke, S., Lüscher, T., & Manka, R. (2016). Das Herz-MRI in der Diagnostik der koronaren Herzerkrankung. *Cardiovascular Medicine*, 19(5), 139-146.
- Herold, G. (2016). *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold.
- Hoppe, U. C., Bohm, M., Dietz, R., Hanrath, P., Kroemer, H. K., Osterspey, A., . . . Vorstand der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie--Herz- und Kreislaufforschung e. V. (2005). [Guidelines for therapy of chronic heart failure]. *Z Kardiol*, 94(8), 488-509. doi:10.1007/s00392-005-0268-4
- lung, B., Gohlke-Barwolf, C., Tornos, P., Tribouilloy, C., Hall, R., Butchart, E., . . . Working Group on Valvular Heart, D. (2002). Recommendations on the management of the asymptomatic patient with valvular heart disease. *Eur Heart J*, 23(16), 1253-1266.
- Klaar, U., Gabriel, H., Bergler-Klein, J., Pernicka, E., Heger, M., Mascherbauer, J., . . . Baumgartner, H. (2011). Prognostic value of serial B-type natriuretic peptide measurement in asymptomatic organic mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail*, 13(2), 163-169. doi:10.1093/eurjhf/hfq189
- Lang, R. M., Bierig, M., Devereux, R. B., Flachskampf, F. A., Foster, E., Pellikka, P. A., . . . European Association of, E. (2005). Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*, 18(12), 1440-1463. doi:10.1016/j.echo.2005.10.005
- Lesevic, H., Sonne, C., Braun, D., Orban, M., Pache, J., Kastrati, A., . . . Hausleiter, J. (2015). Acute and Midterm Outcome After MitraClip Therapy in Patients With Severe Mitral Regurgitation and Left Ventricular Dysfunction. *Am J Cardiol*, 116(5), 749-756. doi:10.1016/j.amjcard.2015.05.048
- Luchner, A., Holmer, S., Schunkert, H., & Riegger, G. A. (2003). Bedeutung der Herzinsuffizienzmarker BNP und NT-proBNP für die Klinik. *DEUTSCHES ARZTEBLATT-KOLN*, 100(50), 2577-2583.
- Maganti, K., Rigolin, V. H., Sarano, M. E., & Bonow, R. O. (2010). Valvular heart disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc*, 85(5), 483-500. doi:10.4065/mcp.2009.0706
- Maisano, F., Franzen, O., Baldus, S., Schafer, U., Hausleiter, J., Butter, C., . . . Schillinger, W. (2013). Percutaneous mitral valve interventions in the real world: early and 1-year results from the ACCESS-EU, a prospective, multicenter, nonrandomized post-approval study of the MitraClip therapy

- in Europe. *J Am Coll Cardiol*, 62(12), 1052-1061.
doi:10.1016/j.jacc.2013.02.094
- Maisano, F., La Canna, G., Latib, A., Denti, P., Taramasso, M., Kuck, K. H., . . . Vahanian, A. (2014). First-in-man transseptal implantation of a "surgical-like" mitral valve annuloplasty device for functional mitral regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv*, 7(11), 1326-1328.
doi:10.1016/j.jcin.2014.08.003
- Maisano, F., Taramasso, M., Nickenig, G., Hammerstingl, C., Vahanian, A., Messika-Zeitoun, D., . . . Kuck, K. H. (2016). Cardioband, a transcatheter surgical-like direct mitral valve annuloplasty system: early results of the feasibility trial. *Eur Heart J*, 37(10), 817-825.
doi:10.1093/eurheartj/ehv603
- Maniu, C. V., Patel, J. B., Reuter, D. G., Meyer, D. M., Edwards, W. D., Rihal, C. S., & Redfield, M. M. (2004). Acute and chronic reduction of functional mitral regurgitation in experimental heart failure by percutaneous mitral annuloplasty. *J Am Coll Cardiol*, 44(8), 1652-1661.
doi:10.1016/j.jacc.2004.03.085
- Maselli, D., Guarracino, F., Chiaramonti, F., Mangia, F., Borelli, G., & Minzioni, G. (2006). Percutaneous mitral annuloplasty: an anatomic study of human coronary sinus and its relation with mitral valve annulus and coronary arteries. *Circulation*, 114(5), 377-380.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.609883
- Masson, J. B., & Webb, J. G. (2009). Percutaneous mitral annuloplasty. *Coron Artery Dis*, 20(3), 183-188. doi:10.1097/MCA.0b013e328326c6e6
- Mauri, L., Garg, P., Massaro, J. M., Foster, E., Glower, D., Mehoudar, P., . . . Feldman, T. (2010). The EVEREST II Trial: design and rationale for a randomized study of the Evalve mitralclip system compared with mitral valve surgery for mitral regurgitation. *Am Heart J*, 160(1), 23-29.
doi:10.1016/j.ahj.2010.04.009
- McMurray, J. J., Adamopoulos, S., Anker, S. D., Auricchio, A., Bohm, M., Dickstein, K., . . . Guidelines, E. S. C. C. f. P. (2012). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 803-869. doi:10.1093/eurjhf/hfs105
- Metzler, B., & Winkler, B. (2012). SYNTAX, STS and EuroSCORE - how good are they for risk estimation in atherosclerotic heart disease? *Thromb Haemost*, 108(6), 1065-1071. doi:10.1160/TH11-06-0399
- Mohty, D., Orszulak, T. A., Schaff, H. V., Avierinos, J. F., Tajik, J. A., & Enriquez-Sarano, M. (2001). Very long-term survival and durability of mitral valve repair for mitral valve prolapse. *Circulation*, 104(12 Suppl 1), I1-I7.
- Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., . . . Stroke Statistics, S. (2015). Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29-322. doi:10.1161/CIR.0000000000000152
- Nashef, S. A., Roques, F., Michel, P., Gauducheau, E., Lemeshow, S., & Salamon, R. (1999). European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg*, 16(1), 9-13.

- Nashef, S. A., Roques, F., Sharples, L. D., Nilsson, J., Smith, C., Goldstone, A. R., & Lockowandt, U. (2012). EuroSCORE II. *Eur J Cardiothorac Surg*, 41(4), 734-744; discussion 744-735. doi:10.1093/ejcts/ezs043
- Nickenig, G., Mohr, F., Kelm, M., Kuck, K.-H., Boekstegers, P., Hausleiter, J., . . . Reichenspurner, H. (2013). Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie–Herz-und Kreislaufforschung–und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz-und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Der Kardiologe*, 7(2), 76-90.
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Fleisher, L. A., . . . Thompson, A. (2017). 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 70(2), 252-289. doi:10.1016/j.jacc.2017.03.011
- Nishimura, R. A., Otto, C. M., Bonow, R. O., Carabello, B. A., Erwin, J. P., 3rd, Guyton, R. A., . . . American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G. (2014). 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 63(22), 2438-2488. doi:10.1016/j.jacc.2014.02.537
- O'Brien, S. M., Shahian, D. M., Filardo, G., Ferraris, V. A., Haan, C. K., Rich, J. B., . . . Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task, F. (2009). The Society of Thoracic Surgeons 2008 cardiac surgery risk models: part 2--isolated valve surgery. *Ann Thorac Surg*, 88(1 Suppl), S23-42. doi:10.1016/j.athoracsur.2009.05.056
- Obadia, J. F., Messika-Zeitoun, D., Leurent, G., Iung, B., Bonnet, G., Piriou, N., . . . Investigators, M.-F. (2018). Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1805374
- Orban, M., Braun, D., Orban, M., Grebmer, C., Sibbing, D., Thaler, R., . . . Hausleiter, J. (2015). Long-term outcome of patients with severe biventricular heart failure and severe mitral regurgitation after percutaneous edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 28(2), 164-171. doi:10.1111/joic.12193
- Orban, M., Braun, D., Sonne, C., Orban, M., Thaler, R., Grebmer, C., . . . Hausleiter, J. (2014). Dangerous liaison: successful percutaneous edge-to-edge mitral valve repair in patients with end-stage systolic heart failure can cause left ventricular thrombus formation. *EuroIntervention*, 10(2), 253-259. doi:10.4244/EIJV10I2A41
- Orban, M., Orban, M., Lesevic, H., Braun, D., Deseive, S., Sonne, C., . . . Hausleiter, J. (2017). Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *J Interv Cardiol*, 30(3), 226-233. doi:10.1111/joic.12376
- Osterspey, A. (2006). [Production of guidelines by the German Society for Cardiology--Heart and Circulation Research]. *Clin Res Cardiol*, 95(12), 692-695. doi:10.1007/s00392-006-0474-8
- Pocock, S. J., Wang, D., Pfeffer, M. A., Yusuf, S., McMurray, J. J., Swedberg, K. B., . . . Granger, C. B. (2006). Predictors of mortality and morbidity in

- patients with chronic heart failure. *Eur Heart J*, 27(1), 65-75.
doi:10.1093/eurheartj/ehi555
- Ponikowski, P., Voors, A. A., Anker, S. D., Bueno, H., Cleland, J. G., Coats, A. J., . . . Authors/Task Force, M. (2016). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 37(27), 2129-2200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
- Puls, M., Lubos, E., Boekstegers, P., von Bardeleben, R. S., Ouarrak, T., Butter, C., . . . Schillinger, W. (2016). One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J*, 37(8), 703-712. doi:10.1093/eurheartj/ehv627
- Roques, F., Nashef, S. A., Michel, P., Gauducheau, E., de Vincentiis, C., Baudet, E., . . . Thulin, L. (1999). Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, 15(6), 816-822; discussion 822-813.
- Ross, J., Jr. (1985). Afterload mismatch in aortic and mitral valve disease: implications for surgical therapy. *J Am Coll Cardiol*, 5(4), 811-826.
- Schillinger, W., Athanasiou, T., Weicken, N., Berg, L., Tichelbacker, T., Puls, M., . . . Hasenfuss, G. (2011). Impact of the learning curve on outcomes after percutaneous mitral valve repair with MitraClip and lessons learned after the first 75 consecutive patients. *Eur J Heart Fail*, 13(12), 1331-1339. doi:10.1093/eurjhf/hfr141
- Schofer, J., Siminiak, T., Haude, M., Herrman, J. P., Vainer, J., Wu, J. C., . . . Hoppe, U. C. (2009). Percutaneous mitral annuloplasty for functional mitral regurgitation: results of the CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study. *Circulation*, 120(4), 326-333.
doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.849885
- Schueler, R., Nickenig, G., May, A. E., Schillinger, W., Bekerredjian, R., Ouarrak, T., . . . Hammerstingl, C. (2016). Predictors for short-term outcomes of patients undergoing transcatheter mitral valve interventions: analysis of 778 prospective patients from the German TRAMI registry focusing on baseline renal function. *EuroIntervention*, 12(4), 508-514.
doi:10.4244/EIJY15M09_07
- Schünke, M. (2009). *Prometheus-Lernatlas der Anatomie: Innere Organe; 118 Tabellen* (Vol. 2): Georg Thieme Verlag.
- Siminiak, T., Wu, J. C., Haude, M., Hoppe, U. C., Sadowski, J., Lipiecki, J., . . . Reuter, D. G. (2012). Treatment of functional mitral regurgitation by percutaneous annuloplasty: results of the TITAN Trial. *Eur J Heart Fail*, 14(8), 931-938. doi:10.1093/eurjhf/hfs076
- Stone, G. W., Lindenfeld, J., Abraham, W. T., Kar, S., Lim, D. S., Mishell, J. M., . . . Investigators, C. (2018). Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med*. doi:10.1056/NEJMoa1806640
- Sürder, D., Pedrazzini, G., Gaemperli, O., Biaggi, P., Felix, C., Rufibach, K., . . . Corti, R. (2013). Predictors for efficacy of percutaneous mitral valve repair using the MitraClip system: the results of the MitraSwiss registry. *Heart*, 99(14), 1034-1040. doi:10.1136/heartjnl-2012-303105

- Sutton, T. M., Stewart, R. A., Gerber, I. L., West, T. M., Richards, A. M., Yandle, T. G., & Kerr, A. J. (2003). Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*, 41(12), 2280-2287.
- Swaans, M. J., Bakker, A. L., Alipour, A., Post, M. C., Kelder, J. C., de Kroon, T. L., . . . Van der Heyden, J. A. (2014). Survival of transcatheter mitral valve repair compared with surgical and conservative treatment in high-surgical-risk patients. *JACC Cardiovasc Interv*, 7(8), 875-881. doi:10.1016/j.jcin.2014.01.171
- Toggweiler, S., Zuber, M., Surder, D., Biaggi, P., Gstrein, C., Moccetti, T., . . . Erne, P. (2014). Two-year outcomes after percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system: durability of the procedure and predictors of outcome. *Open Heart*, 1(1), e000056. doi:10.1136/openhrt-2014-000056
- Vahanian, A., Alfieri, O., Andreotti, F., Antunes, M. J., Baron-Esquivias, G., Baumgartner, H., . . . European Association for Cardio-Thoracic, S. (2012). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur J Cardiothorac Surg*, 42(4), S1-44. doi:10.1093/ejcts/ezs455
- Velazquez, E. J., Samad, Z., Al-Khalidi, H. R., Sangli, C., Grayburn, P. A., Massaro, J. M., . . . Krucoff, M. W. (2015). The MitraClip and survival in patients with mitral regurgitation at high risk for surgery: A propensity-matched comparison. *Am Heart J*, 170(5), 1050-1059 e1053. doi:10.1016/j.ahj.2015.08.004
- Whitlow, P. L., Feldman, T., Pedersen, W. R., Lim, D. S., Kipperman, R., Smalling, R., . . . Investigators, E. I. (2012). Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair: the EVEREST II (Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair) High Risk Study. *J Am Coll Cardiol*, 59(2), 130-139. doi:10.1016/j.jacc.2011.08.067
- Yap, C. H., Reid, C., Yui, M., Rowland, M. A., Mohajeri, M., Skillington, P. D., . . . Smith, J. A. (2006). Validation of the EuroSCORE model in Australia. *Eur J Cardiothorac Surg*, 29(4), 441-446; discussion 446. doi:10.1016/j.ejcts.2005.12.046
- Zile, M. R., Gaasch, W. H., & Levine, H. J. (1985). Left ventricular stress-dimension-shortening relations before and after correction of chronic aortic and mitral regurgitation. *Am J Cardiol*, 56(1), 99-105.
- Zoghbi, W. A., Enriquez-Sarano, M., Foster, E., Grayburn, P. A., Kraft, C. D., Levine, R. A., . . . American Society of, E. (2003). Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*, 16(7), 777-802. doi:10.1016/S0894-7317(03)00335-3

10. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin Converting Enzym
ACB	<i>Aortocoronary Bypass</i>
ACC	<i>American College of Cardiology</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
AMADEUS	<i>CARILLON Mitral Annuloplasty Device European Union Study</i>
AT1	Angiotensin 1
BMI	Body-Mass-Index
BNP	<i>brain natriuretic peptide</i>
COAPT	<i>Cardiovascular Outcomes Assessment of the MitraClip® Percutaneous Therapy</i>
COPD	<i>Chronic obstructive pulmonary disease</i>
CRT	<i>Cardiac Resynchronization Therapy</i>
cw-Doppler	<i>Continuous Wave Doppler</i>
EACTS	<i>European Association for Cardio-Thoracic Surgery</i>
EROA	<i>Effective regurgitation orifice area</i>
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
euroSCORE	<i>European System for Cardiac Operative Risk Evaluation</i>
EVEREST	<i>Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study</i>
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HR	<i>Hazard Ratio</i>
ICD	<i>Implantable Cardioverter Defibrillator</i>
IQA	Interquartilsabstand
KI	Konfidenzintervall
LR	<i>likelihood Ratio</i>
LV	linker Ventrikel
LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Diameter
LVEDV	linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LVESD	linksventrikulärer endsystolischer Diameter
LVESV	linksventrikuläres endsystolisches Volumen
MI	Mitralklappeninsuffizienz

Mio.	Million
MÖF	Mitralklappenöffnungsfläche
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NT-proBNP	<i>N-terminal pro brain natriuretic peptide</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
PA	pulmonalarteriell
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCI	<i>percutaneous coronary intervention</i>
PISA	<i>proximal isovelocity surface area</i>
RF	Regurgitationsfläche
RVol	Regurgitationsvolumen
RVTG	<i>right ventricular tricuspid pressure gradient</i>
SD	<i>standard deviation</i>
sPAP	<i>systolic pulmonary artery pressure</i>
STS	<i>Society of Thoracic Surgeons</i>
TEE	<i>transesophageal echocardiography</i>
TITAN	<i>The Transcatheter Implantation of the CARILLON® Mitral Annuloplasty Device</i>
TMVR	<i>transcatheter mitral valve repair</i>
TTE	transthorakale Echokardiographie
TRAMI	<i>Transcatheter Mitral Valve Interventions</i>
VC	Vena contracta
Z.n.	Zustand nach

11. Danksagung

An der Entstehung und Fertigstellung dieser Arbeit waren viele Menschen beteiligt, bei denen ich mich gerne bedanken möchte.

Insbesondere möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. med. Martin Orban für die herausragende Betreuung bedanken. Er stand für Rückfragen jederzeit zur Verfügung, zeigte Geduld und Hilfsbereitschaft, beantwortete in zahlreichen Treffen all meine Fragen und gab wertvolle Ratschläge zur Fertigstellung dieser Arbeit.

Bei Professor Dr. med. Steffen Massberg und Professor Dr. med. Jörg Hausleiter möchte ich mich für die Möglichkeit bedanken, in ihrer Abteilung diese Arbeit zu verwirklichen.

Außerdem waren meine Freunde maßgeblich an der Fertigstellung dieser Arbeit durch Korrekturlesen, motivierende Worte und lange Telefonate beteiligt. Der größte Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern. Ohne ihre liebevolle, unermüdliche und vielseitige Unterstützung, Geduld und aufmunternden Worte wäre weder mein Studium der Humanmedizin noch die Fertigstellung meiner Dissertation möglich gewesen. Danke für alles!

12. Veröffentlichung

Die Ergebnisse dieser Arbeit wurden in folgender Fachzeitschrift als Originalarbeiten veröffentlicht:

Orban, M., Orban, M., Lesevic, H., Braun, D., Deseive, S., Sonne, C., **Hutterer, L.**, Grebmer, C., Khandoga, A., Pache, J., Mehili, J., Schunkert, H., Kastrati, A., Hagl, C., Bauer, A., Massberg, S., Boekstegers, P., Nabauer, M., Ott, I., Hausleiter, J. (2017). *Predictors for long-term survival after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair*. J Interv Cardiol, 30(3), 226-233. doi:10.1111/joic.12376

13. Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema „Prädiktoren für das Langzeitüberleben nach interventioneller Mitralklappenreparatur mittels des MitraClip®-Verfahrens bei hochgradiger Mitralklappeninsuffizienz“ selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht habe und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorliegende Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 15.09.2019

Lisa Maria Hutterer